

Osteólisis familiar expansiva, descripción de una nueva familia y revisión de la literatura

Dres. Adriana Tedesco¹, Lía Villamiel², Fernando Mañé Garzón³

Resumen

Presentamos el caso de una familia portadora de una rara enfermedad de herencia autosómica dominante llamada osteólisis familiar expansiva. Sus rasgos más característicos son lesiones osteolíticas de huesos largos, con dolor, deformidad, y tendencia a la fractura patológica, pérdida auditiva y, como rasgo diferencial de otras enfermedades, reabsorciones dentarias múltiples a nivel radicular siguiendo un patrón de reabsorción característico. La fosfatasa alcalina y la deoxipiridinolina están elevadas en grado variable. Otros indicadores bioquímicos son normales. Los tratamientos en base a alendronato no han dado resultado a largo plazo.

Palabras clave: Osteólisis.

Introducción

La osteólisis familiar expansiva (FEO, por sus siglas en inglés) es una enfermedad de herencia autosómica dominante caracterizada por fracturas patológicas, involucrando varios huesos en 95% de los casos, también pérdida de la audición, dolor óseo y reabsorción dentaria en 94% de los casos⁽¹⁾. Las lesiones osteolíticas se localizan preferentemente en el esqueleto apendicular, caracterizadas por una reabsorción progresiva osteoclástica acompañada de una expansión medular y afinamiento cortical, lo cual conduce a dolor severo, deformidades inhabilitantes y tendencia a las fracturas patológicas⁽²⁾. La pérdida de audición es una manifestación temprana de la enfermedad. Se vio que el proceso del yunque estaba afinado, ausente o

reemplazado por un tejido fibroso y había fijación estapedial (otoesclerosis)⁽³⁾. El dolor está generalmente limitado a los sitios de reabsorción aunque hay zonas no dolorosas. El trauma directo produce dolor desproporcionado en relación con la injuria. Sin embargo, la manifestación más notoria y llamativa en esta afección es la reabsorción dentaria a nivel radicular. Esta es externa, cervical y apical, con un patrón en el límite amelo-cementario que se extiende en sentido mesio-distal en mayor grado que vestibulo-lingual. Los dientes no erupcionados también son afectados. La reabsorción apical avanza irregularmente y el defecto resultante es reemplazado por hueso. Esta rara afección es posiblemente la única forma de displasia ósea que se asocia con reabsorciones dentarias.

Motiva esta comunicación describir una nueva familia que presenta caracteres típicos de esta entidad.

Caso clínico

D.D.S., de raza caucásica, sexo masculino, de 19 años. En ocasión de una profilaxis dental se comprueba movilidad en las piezas 1.1 y 3.6, no percibida por el propósitos. Desde los 6 años padece una pérdida auditiva por otoesclerosis, diagnóstico realizado a los 17 años en la Clínica de Otorrinolaringología (ORL) del Hospital de Clínicas, donde en ese momento fue intervenido quirúrgica-

1. Doctora en Odontología. Ex Asistente de Clínica de Prótesis II. Facultad de Odontología. UDELAR.

2. Doctora en Odontología. Prof. Adjunta de Clínica Quirúrgica I. Facultad de Odontología. UDELAR.

3. Doctor en Medicina. Ex Profesor de Clínica Pediátrica. Prof. Emérito de la Facultad de Medicina. UDELAR.

Correspondencia: Dra. Adriana Tedesco
Av. Soca 1437 A. 907. Montevideo, Uruguay.

E-mail: atedesco@adinet.com.uy

Recibido: 12/6/01.

Aceptado: 19/10/01.

mente, no pudiéndose completar la cirugía por haber surgido un accidente intraoperatorio que pudimos comprobar en la historia clínica que nos facilitó la Clínica de ORL. Sufrió de dolor articular de rodillas, consultó en el Instituto Nacional de Reumatología donde se lo atribuyeron a “dolores de crecimiento”, según relata. Tiene dos hermanas sanas. Su padre, hijo único, tuvo pérdida auditiva total desde los 6 años, aparentemente después de una meningitis aguda; a los 17 años es operado de la rodilla y a los 23 años pierde todas las piezas dentarias; tuvo siete fracturas no traumáticas, una de ellas en el fémur que le deja importante secuela. Cursó desde joven anemia y osteoporosis. Fallece a los 43 años de una neumonía. Madre sana. Su abuelo paterno, fallecido, aparentemente sano; su abuela paterna a los 21 años cursa alteraciones óseas con fracturas y pérdida auditiva. Luego del parto de su hijo, no pudo caminar más. Tuvo otro embarazo que fue interrumpido y luego de esto pasó un año enyesada. Fallece a los 54 años. La bisabuela paterna a los 11 años

tuvo pérdida auditiva; desconocemos si hubo problemas óseos, su familia relata que desde joven tuvo problemas en la marcha adjudicados en ese momento a “problemas reumáticos” (figura 1).

Examen clínico

Estatura: 1,74 m. Peso: 63 kg. Morfología externa, crecimiento y desarrollo acordes con la edad y en el examen clínico general no se aprecian alteraciones. El examen odontológico muestra la articulación tèmpero mandibular (ATM) normal. No se palpan adenopatías. Continente normal. La lengua y el paradencio son normales. Las piezas dentarias presentes en boca son 26 (ausencia clínica de 16, 17, que fueron extraídos por caries, 18, 28, 38, 48, no erupcionados). Caries incipientes en molares. La zona motivo de consulta a la inspección muestra piezas sanas, ligera movilidad, percusión negativa. Examen radiográfico: periapicales en 11 y 36 con reabsorción dentaria exter-

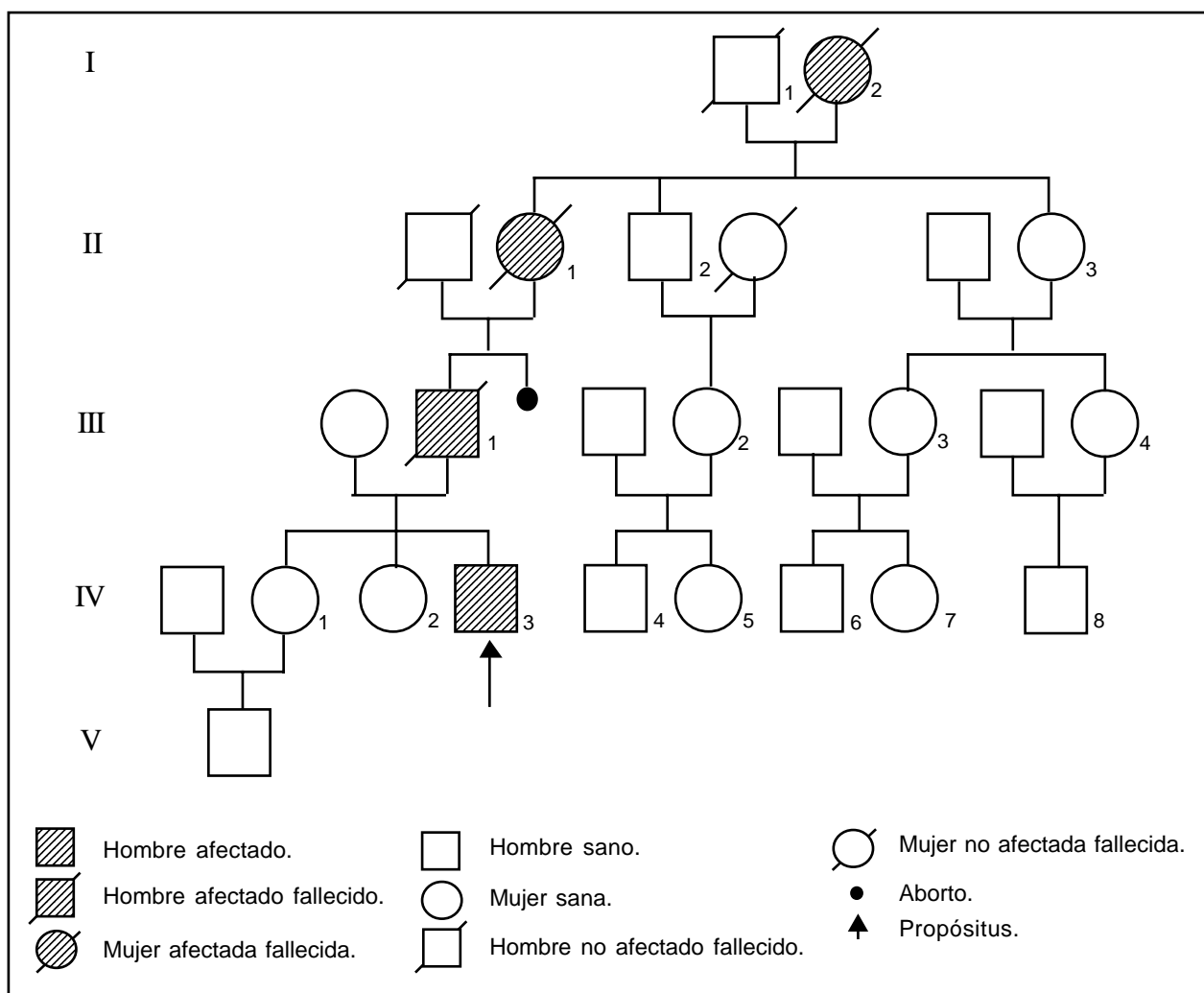


Figura 1. Árbol genealógico estudiando cinco generaciones

na a nivel radicular (figura 2). En la ortopantomografía (OPT) se constatan varias piezas con reabsorciones radiculares con un patrón a punto de partida del límite amelocementario, con grado variable en las diferentes piezas (figura 3). La ecografía del cuello es normal. Exámenes de laboratorio: hemograma, VES, urea, creatinina, glicemia, uricemia, normales. Paratohormona (PTH) 23,2 pg/ml (valor normal: 8 a 76 pg/ml). Tirocalcitonina 2,89 pg/ml (valor normal: 0 a 50 pg/ml).

Evolución

Dos años después, a los 21 años, se constata la intrusión de algunas piezas y mayor destrucción por caries en los molares. Paradencio sin signos inflamatorios pero algo hipertrófico, sobre todo en las piezas intruidas. En una nueva OPT (figura 4) se aprecia que las reabsorciones han progresado, con algunas piezas ya sin raíz aunque sin exfoliación y mantenidas por los tejidos blandos. Zonas moteadas en el esmalte de las piezas retenidas. Se realiza la extracción de piezas molares por caries. El estudio anatomopatológico de una de dichas piezas muestra tejidos blandos con epitelio gingival con infiltrados inflamatorios linfocitos, y en la profundidad una reacción gigantoceular. En los tejidos duros se identifican dentina, cemento y trabéculas óseas. En la dentina se observan lagunas de Howship, con células gigantes osteoclasticas situadas en la inmediata vecindad, responsables de la reabsorción. Existe hueso reactivo en la vecindad. Nuevos exámenes de laboratorio muestran: calcemia: 9,9 mg/dl; calciuria: 101 mg/24horas; oxaluria: 22,0 mg/24horas. Deoxipiridinolina en orina 24,8 (valor normal: 2,5 a 6,5); calcitonina basal: 7 pg/ml (valor normal: 0 a 10 pg/ml); fosfatasa alcalina: 169 mU/ml (valor normal: 15 a 41,3); osteocalcina (Gla-proteína) nativa: 112 ng/ml (valor normal: 4,4 a 26,1 ng/ml); PTH intacta: 21,2 pg/ml (valor normal: 8,0 a 76,0 pg/ml). Las radiografías de ambas manos muestran osteopatía difusa, con adelgazamiento de las corticales de las falanges y metacarpianos. Geoda angular en base de primera falange de ambos terceros dedos, y geodas en las epífisis distales de las falanges proximales y en la falange media del tercer dedo izquierdo. No se observan alteraciones articulares ni en partes blandas periarticulares. La columna dorsal muestra acentuación de la cifosis dorsal habitual. No se observan alteraciones vértebro-discales. El macizo sacro posterior y las articulaciones sacroilíacas son de aspecto habitual. A los 22 años tuvo una fractura del hueso radio izquierdo al hacer un esfuerzo leve y la radiografía muestra una zona radiolúcida alargada subcortical de 111 mm por 15 mm, y discreta desmineralización en metáfisis de huesos del carpo y falanges. La radiografía de cráneo (figura 5) muestra franco engrosamiento del diploe, sobre todo en la región occipital. Marcado desarrollo de los senos fronta-



Figura 2. Radiografía periapical, se ve intensa reabsorción de raíces de dientes anteriores.



Figura 3. Ortopantomografía (OPT). Se observa el patrón de reabsorción radicular.

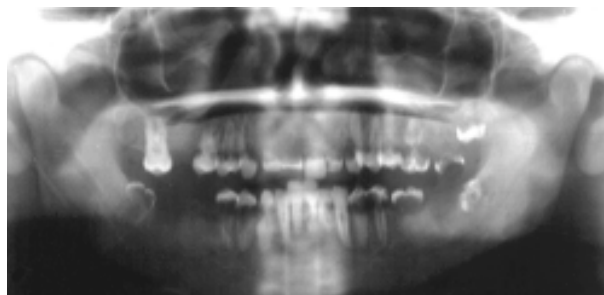


Figura 4. Se aprecia la propensión de las reabsorciones.

les. La base de cráneo normal con moderada neumatización. A nivel de los huesos largos (figura 6: A,B,C) se nota escasa mineralización con zonas radiolúcidas múltiples, algunas de ellas de varios centímetros, las que predominan a nivel de las metáfisis de ambos fémures, con moderada reacción perióstica. A nivel de la caja torácica en la cuarta a la sexta costilla se observa también moderada osteoporosis con zonas radiolúcidas redondeadas en su extremo proximal. La espinografía muestra columna ver-

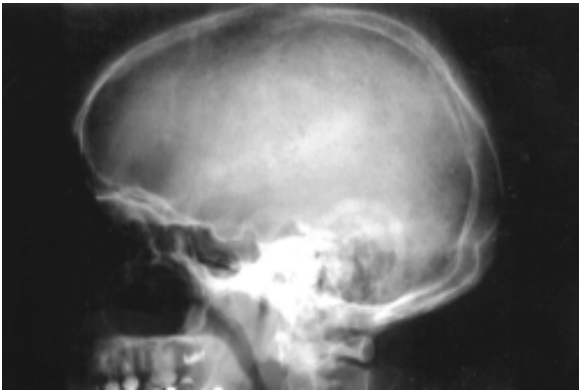


Figura 5. Radiografía de cráneo. Se aprecia engrosamiento del diploë.

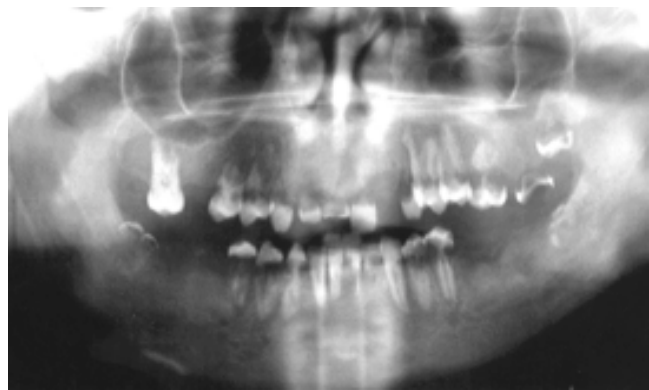


Figura 7. Ortopantomografía (OPT). Se destaca progresión de la reabsorción, con mantenimiento de altura del reborde óseo en zonas de extracción.

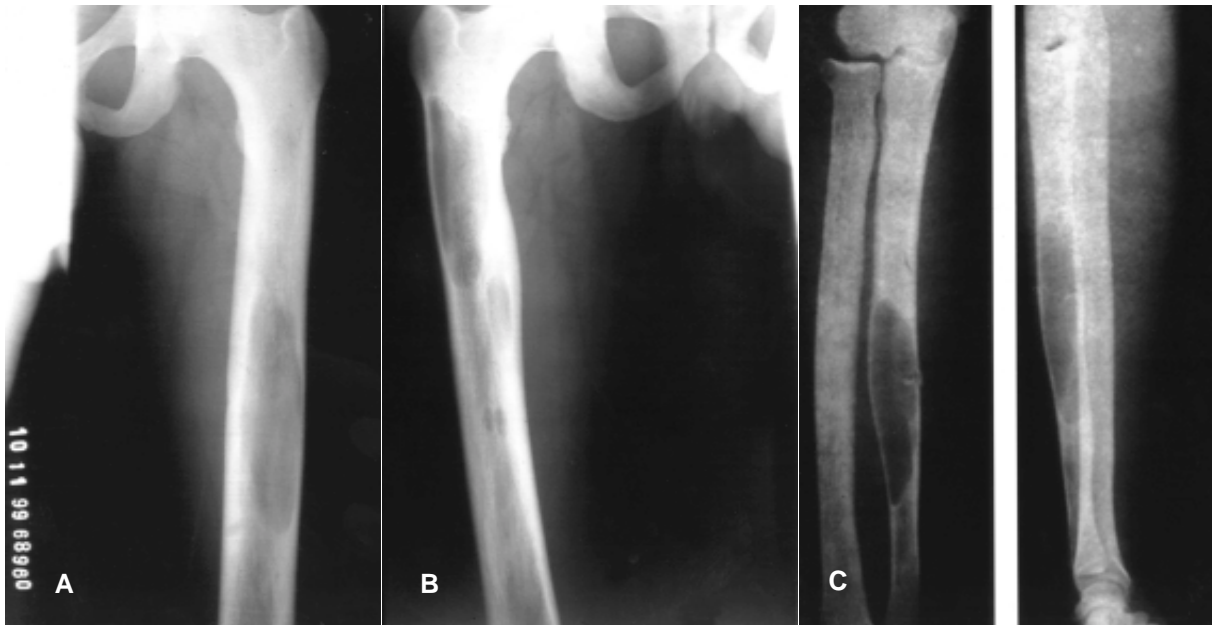


Figura 6. Radiografía de huesos largos con zonas radiolúcidas múltiples.

tebral con ligera escoliosis lumbar sinistro-convexa, sin alteraciones morfoestructurales vertebrales; acortamiento de 10 mm del miembro inferior derecho y alteración de la morfoestructura ósea del tercio superior del fémur derecho. Una nueva OPT (figura 7) muestó un aumento en la mayoría de las reabsorciones radiculares, pero la altura del reborde alveolar se mantiene en la zona de extracción de los molares. Se ven pequeñas zonas radiolúcidas en la línea media del maxilar inferior de 1 a 2 mm de diámetro. A los 23 años se hizo una extracción manual en el incisivo lateral izquierdo superior (figura 8). Tuvo un cólico renal comprobándose una litiasis renal izquierda múltiple con pequeños cálculos y dilatación urétero piélica con probable litiasis en tránsito. El examen de orina fue normal, uricemia: 7,9 mg/dl (valor normal hasta 6 mg/dl).

Hace dos años recibió calcitriol 0,25 g (Rocaltrol), un comprimido por día; complejo oseínico mineral 800 mg

(Ossopan), tres comprimidos por día, y carbonato de calcio 1,25 g (Presacal), un comprimido por día.

Nuevos estudios de laboratorio realizados indican fosfatasa alcalina 1.347 mU/ml (valor normal hasta 270 mU/ml); fosfatemia 3.7 mg/dl (valor normal de 2 a 4 mg/dl).

Estudios familiares

Se realizó interrogatorio, examen clínico bucal a ambas hermanas, no encontrándose particularidades desde el punto de vista de las reabsorciones dentarias. A su sobrino también se le realizó examen clínico bucal y estudio de fosfatasa alcalina, encontrándose dentro de los valores normales para su edad (10 años) 518 mU/ml. Preferimos no realizarle estudios radiográficos para evitarle la radiación por su corta edad ya que en el examen clínico no hallamos alteraciones.



Figura 8. Vista de región anterior de cavidad bucal, algunas piezas se presentan como "intruidas".

Discusión

La familia que presentamos ha sido estudiada por nosotros a partir del propósito, el que presenta todas las características propias de la afección. Esta enfermedad llamada "osteólisis familiar expansiva" fue descrita por primera vez por Osterberg y Wallace en 1988⁽²⁾, al estudiar una familia irlandesa de 90 miembros entre los cuales se pudo identificar 42 afectados en cinco generaciones. En 1939, su propósito, un hombre de 35 años, consultó por dolor y tumefacción en el antebrazo, constatándose una fractura patológica del radio. Posteriormente, en 1999, Olsen y colaboradores⁽⁴⁾ describieron la segunda familia con esta afección. Se trató de madre e hija, la primera perdió la audición a los 11 años y a los 13 presentó afinamiento y deformaciones en falanges, fémures y tibias, con dolor asociado; la hija presentó déficit auditivo a los 13 meses perdiendo totalmente la audición a los 5 años; a los 12 años presentó dolor dentario y pérdida de las piezas del cuadrante superior derecho, luego de un accidente⁽⁴⁾.

En nuestra observación –de acuerdo con la información que hemos podido recoger– estaríamos en presencia de la tercera familia afectada por esta displasia ósea hasta ahora conocida (tabla 1). El curso que se ha observado en ella es similar al desarrollado por las anteriormente descritas. La primera manifestación en nuestro caso fue la movilidad dentaria sin causa aparente, aunque ya padecía pér-

didada auditiva, que no había sido asociada a ninguna otra entidad patológica.

Esta afección se caracteriza por reabsorciones óseas que afectan principalmente el esqueleto apendicular y expansión medular que produce dolor y severas deformidades, con tendencia a la fractura patológica^(2,3,5). La fosfatasa alcalina y la deoxipiridinolina están elevadas; casi todos los pacientes sufren pérdida auditiva y reabsorciones radiculares de las piezas dentarias siguiendo un patrón de reabsorción específico⁽⁶⁾. Las tres familias que se conocen cumplen una herencia autosómica dominante, con expresividad variable y penetrancia regular⁽⁷⁾. El estudio a nivel molecular ha demostrado que el gene mutante se sitúa en el brazo largo del cromosoma 18. Con la finalidad de buscar una definición molecular de esta enfermedad nos comunicamos con la doctora Anne Hughes* del Department of Medical Genetics, The Queen's University of Belfast. El equipo del Departamento de Genética Médica del Hospital Italiano de Montevideo aceptó aislar el ADN del paciente a partir de sangre periférica que fue enviado por nosotros a Belfast. El estudio que se le realizó fue la secuenciación de la región cromosómica posiblemente involucrada. Se estudió el cromosoma 18q21.2-21.3 con primers específicos. Se mapeó esa región del cromosoma 18 por ser la responsable de FEO en la familia irlandesa ya por ellos estudiada⁽¹⁾ y en la mayoría de los afectados por enfermedad de Paget familiar. En estas enfermedades esa mutación afecta el péptido señal del RANK (gen codificante del receptor del factor nuclear KAPPA B). El RANK es esencial en la formación de osteoclastos y es una proteína de membrana. Actúa como un receptor recibiendo una señal y generando una trasducción de señales. Se nos informó que en nuestro caso la mutación no fue encontrada en esta región. Si bien la clínica y la paraclinica son concordantes con el diagnóstico de FEO, mayor información al respecto nos permitirá concluir que la enfermedad es originada por otra o más de una mutación. La mutación causante de la enfermedad de Paget se encuentra también en el cromosoma 18q 21.2-21.3 en un alto porcentaje de casos, pero se han visto familias donde esa mutación no se encontró en esa localización^(7,8).

Dickson y colaboradores⁽⁹⁾ realizaron estudios histomorfométricos en pacientes afectados de FEO, los cuales encontraron aumento en el número de osteoblastos y osteoclastos en áreas lesionadas así como hueso lamelar algodonoso y tejido fibrovascular. Es importante el hallazgo de inclusiones microcilíndricas de tipo viral en un alto porcentaje de los núcleos de osteoclastos (37% a 54%). Se plantea la pregunta de si los virus jugarían algún papel en la etiología de la enfermedad. Sin embargo, estos auto-

* Comunicación personal.

Tabla 1. Cuadro comparativo de las tres familias con osteólisis familiar expansiva

Casos	Sexo	Edad	Manifest. dentarias	Pérdida auditiva	Dolor	Miembros	Manos	Cráneo	T rax	Columna	Fosfatasa alcalina	De oxipii dinoliz
Nuestro prop situs	M	23	Reabsorciones múltiples	S	S	Fractura patológica de radio	Osteopenia difusa	S	S	No	S	S
Padre	M	43+	Avulsiones múltiples	S	S	Fracturas patológicas múltiples	¿?	¿?	¿?	¿?	¿?	¿?
Abuela	F	54+	¿?	S	S	Fracturas patológicas múltiples	¿?	¿?	¿?	¿?	¿?	¿?
Bisabuela	F	¿?	¿?	S	¿?	¿?	¿?	¿?	¿?	¿?	¿?	¿?
Madre e hija australianas (1)	F		Reabsorciones múltiples	S	S	S	S	¿?	¿?	¿?	S	¿?
Irlandeses (2)	40 casos	18-50	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S

(1) Olsen CB, et al. (4)
 (2) Osterberg PH, et al. (2)

res concluyen que estas inclusiones virales serían el resultado de una función celular anormal de los osteoclastos, más que la causa de la enfermedad ósea⁽¹⁰⁾.

El diagnóstico diferencial con otras displasias óseas es fácil, pues, como ya hemos dicho, es la única que se manifiesta asociada con reabsorciones dentarias. La diferencia con la osteólisis deformante de Paget a la que se asemeja por las lesiones de osteomalasia ósea, se separa por carecer ésta de afectación dentaria y auditiva⁽⁷⁾. De la displasia fibropoliostótica o enfermedad de Jaffe-Lichtenstein⁽⁷⁾, así como de la osteítis fibrosa o enfermedad de Albright-Mc Cune⁽⁷⁾ también se diferencian por no presentar las alteraciones que generalmente se ven en estas entidades, como la pigmentación cutánea, pubertad precoz, así como por no presentar estas últimas tampoco las alteraciones dentarias tan peculiares de la osteólisis familiar expansiva.

Se han ensayado tratamientos para esta afección en base a alendronato⁽³⁾, pero sin resultados satisfactorios a largo plazo en cuanto a detener el proceso de reabsorción ósea y radicular; en cambio, parecería disminuir el dolor de las zonas óseas afectadas. También se ha intentado un tratamiento local⁽³⁾ en las raíces dentarias realizando una exposición quirúrgica de las zonas afectadas, curetaje y aplicación de una solución fluorada que enlentecería el proceso de reabsorción.

Agradecimientos

Deseamos expresar nuestro agradecimiento:

- * Al bachiller Burix Mechoso por su buena disposición y sus conocimientos en el área de la genética.
- * A todo el personal del Servicio Odontológico de ANDA que de muchas maneras nos acompañó en esta investigación, y en especial al doctor Edgardo Ottati (administrador técnico odontológico de este Servicio), quien nos permitió realizar parte de este trabajo dentro de la institución demostrando la buena voluntad que lo caracteriza.
- * A los integrantes de la Cátedra de Anatomía Patológica de la Facultad de Odontología (UDELAR) por dedicarnos su valioso tiempo y realizar los estudios de manera tan minuciosa.
- * Al doctor Daniel Galán por su espontánea disposición en colaborar en la búsqueda bibliográfica.
- * A nuestro paciente, gran colaborador, por haber confiado en nosotros al igual que su familia.
- * A nuestras familias, sin su apoyo esto no hubiera sido posible.

Summary

The paper describes a family, carrier of a rare autosomic hereditary dominant disease known as familiar expansive

osteolysis. Its features more characteristic are as follow: osteolytic injuries of long bones, pain, deformity, and tendency to pathological fractures, hear impairment, and as a distinctive feature, multiple dental reabsorbtion at radicular level following a particular pattern reabsorbtion. Alkaline phosphatase and deoxypyridinolina values are variably high. Other biochemical indicators are normal. Alendronato-type.

Résumé

Il s'agit d'une famille porteuse d'une rare maladie héréditaire autosomique dominante appelée ostéolyse familiale expansive. Ses traits les plus caractéristiques sont des lésions ostéolysiques des longs os, la douleur, la déformation et la tendance à la fracture pathologique, à la perte auditive ainsi que, à différence d'autres maladies, aux réabsorptions dentaires multiples au niveau radiculaire qui suit son propre patron de réabsorption. La phosphatase alcaline et la doxypyridyoline sont élevées avec des variables. D'autres indicateurs biochimiques sont normaux. Les traitements basés sur l'allendronate n'ont pas été effectifs à long terme.

Bibliografía

1. **Hughes AE, Ralston SH, Marken J, Bell C, MacPherson H, Wallace RG, et al.** Mutations in TNFRSF11A, affecting the signal peptide of RANK, cause familial expansile osteolysis. *Nat Genet* 2000; 24(1):45-8.
2. **Osterberg PH, Wallace RG, Adams DA, Crone RS, Dickson GR, Kanis JA, et al.** Familial expansile osteolysis. A new dysplasia. *J Bone Joint Surg Br* 1988; 70(2):255-60.
3. **Wallace RG, Barr RJ, Osterberg PH, Mollan RA.** Familial expansile osteolysis. *Clin Orthop* 1989; (248):265-77.
4. **Olsen CB, Tangchaitrong K, Chippendale I, Graham HK, Dahl HM, Stockigt JR.** Tooth root resorption associated with a familial bone dysplasia affecting mother and daughter *Pediatr Dent* 1999; 21(6):363-7.
5. **Crone MD, Wallace RG.** The radiographic features of familial expansile osteolysis. *Skeletal Radiol* 1990; 19(4):245-50.
6. **Mitchell CA, Kennedy JG, Wallace RG.** Dental abnormalities associated with familial expansile osteolysis: a clinical and radiographic study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 70(3):301-7.
7. **Mc Kusick V.** A. Mendelian inheritance in man. Catalog of autosomal dominant, autosomal recessive and x-linked phenotypes. 11th ed Baltimore: John Hopkins University, 1994: 1087, (174810), Vol I.
8. **Hansen ME, Nellisery MJ, Bhatia P.** Common mechanisms of osteosarcoma and Paget disease. *J Bone Miner Res* 1999; 18 Suppl 2: 39-44.
9. **Dickson GR, Shirodria PV, Kanis JA, Beneton MN, Carr KE, Mollan RA.** Familial expansile osteolysis: a morphological, histomorphometric and serological study. *Bone* 1991; 12(5):331-8.
10. **Mitchell CA, Kennedy JG, Owens PD.** Dental histology in familial expansile osteolysis. *J Oral Pathol Med* 1990; 19(2):65-70.