

M. Villa Alcázar, A. Benito Bernal,
M.A. Díaz Pérez, L. Madero López

An Esp Pediatr 1997;47:543-546.

Trasplante alogénico de médula ósea en osteopetrosis maligna

Introducción

La forma juvenil o precoz de osteopetrosis, también conocida como osteopetrosis maligna, es una enfermedad poco frecuente, de herencia autosómica recesiva⁽¹⁾, caracterizada por una alteración de la función osteoclástica que impide la normal remodelación del hueso y determina un exceso de sustancia osteoide, dando lugar a una disminución progresiva del espacio medular^(2,3). Los huesos son uniformemente densos, escleróticos y radioopacos. En las radiografías de huesos largos se aprecia desaparición de la cavidad medular.

La enfermedad se manifiesta desde los primeros meses de vida. El estrechamiento del espacio medular lleva a una hematopoyesis extramedular produciendo un cuadro de hepatoesplenomegalia, hiperesplenismo y alteraciones hematológicas (anemia con reticulocitosis, leucoeritroblastosis y trombocitopenia). El estrechamiento de los orificios de los nervios craneales conlleva déficit neurosensoriales (ceguera, sordera y anosmia). Se produce una macrocefalia progresiva con abombamiento frontal, exoftalmos e hipertelorismo. Los huesos escleróticos son frágiles produciéndose frecuentemente fracturas patológicas. El crecimiento óseo lineal está retardado. También es frecuente encontrar alteraciones en la función de los monocitos y neutrófilos y una disminución en la actividad «natural killer», por lo que estos pacientes tienen una mayor incidencia de infecciones^(4,5).

La evolución natural de los pacientes es progresiva y fatal, con muerte generalmente en la primera década^(6,7). Entre las causas de muerte más frecuentes se encuentran las infecciones, hemorragias y anemia severa.

La etiología es desconocida excepto en los pacientes con déficit de anhidrasa carbónica tipo II que presentan una forma moderada de la enfermedad. La incidencia se estima en 1:200.000 recién nacidos vivos⁽⁸⁾.

Los tratamientos que se han ido aplicando históricamente han sido sintomáticos (soporte hematológico mediante transfusiones, esplenectomía) o han ido dirigidos a intentar inducir la reabsorción ósea (hormona paratiroidea, vitamina D y calcitriol). Los cor-

ticoides producen mejoría de los síntomas (disminuye la hepatoesplenomegalia y aumentan las cifras de hemoglobina y plaquetas), pero estos beneficios desaparecen al suspender el tratamiento. Recientemente, se ha descrito mejoría de la función de los osteoclastos y de las alteraciones clínicas con la administración de interferón gamma recombinante humano⁽⁹⁾, pero, hasta el momento, la única opción curativa para la osteopetrosis maligna autosómica recesiva es el trasplante alogénico de médula ósea (TMO)^(7,10).

Describimos nuestra experiencia con tres pacientes diagnosticados de osteopetrosis maligna y sometidos a TMO.

Caso 1

Varón de 4 meses de edad, sin antecedentes familiares ni personales de interés. En el examen físico a su ingreso destacaba palidez de piel y mucosas, hepatomegalia de 5 cm y esplenomegalia de 3 cm. El hemograma mostraba: $2,5 \times 10^9/L$ leucocitos (40% segmentados, 3% cayados, 3% metamielocitos, 4% mielocitos, 42% linfocitos y 4% monocitos); hemoglobina de 9,2 g/dl; hematócrito de 29,8% $197 \times 10^9/L$ plaquetas. Todos los parámetros bioquímicos eran normales excepto una calcemia de 5 mg/dl. Se realizó un estudio radiológico en el que se observó una hiperdensidad ósea generalizada, y una biopsia de médula ósea que mostraba trabéculas óseas anchas, irregulares, de tipo cartilaginoso calcificado, con hipoplasia de todas las series hematopoyéticas.

Ante el diagnóstico de osteopetrosis maligna, se indicó la necesidad de realizar un trasplante de médula ósea alogénico. Dado que el paciente no disponía de donante HLA idéntico, se utilizó un donante haploidéntico (padre) con cultivo mixto de linfocitos (CML) negativo.

El trasplante se realizó en condiciones de aislamiento inverso con presión positiva. Se administró al paciente descontaminación intestinal con colimicina y nistatina, profilaxis de infección por *Pneumocystis carinii* con cotrimoxazol (8 mg/kg/día) y profilaxis de infección por citomegalovirus (CMV) y herpesvirus (HV) con aciclovir (1.500 mg/m²/día).

Para el acondicionamiento se utilizó gammaglobulina antitumoral (15 mg/kg/día i.v. desde el día -16 hasta el día -13), busulfán (150 mg/m²/día v.o. desde el día -9 hasta el día -6) y ciclofosfamida (50 mg/kg/día i.v. desde el día -5 hasta el día -2). Se realizó depleción de linfocitos T en la médula ósea del donante y el paciente recibió ciclosporina (3 mg/kg/día i.v.) como profila-

Unidad de Trasplante de Médula Ósea. Sección de Oncología Pediátrica. Hospital «Niño Jesús». Madrid.

Correspondencia: Dr. Luis Madero López. Hospital «Niño Jesús». Sección de Oncología Pediátrica. Unidad de Trasplante de Médula Ósea. Avd. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid.

Recibido: Diciembre 1996

Aceptado: Mayo 1997



Figuras 1, 2 y 3. Serie ósea pretrasplante. Alteraciones óseas propias de osteopetrosis maligna. Obsérvese el aumento difuso y homogéneo de la densidad ósea y la deficiente diferenciación córtico-medular. En los huesos largos se puede ver la típica imagen de «hueso dentro de hueso» (alternan zonas de densidad ósea aumentada con otras de densidad normal) encontrándose la zona metafisaria (proximal y distal) ensanchada y mal moldeada. Las vértebras presentan, sobre todo a nivel cervical, aspecto de «sandwich» debido al aumento de la densidad ósea a nivel de los platillos superiores e inferiores, con densidad central normal.

xis de la enfermedad injerto contra huésped (EICH).

El estudio de quimerismo por VNTR objetivó el día +61 recuperación autóloga, por lo que se decidió realizar un segundo trasplante. Se utilizó para el acondicionamiento citarabina (3 g/m²/día i.v. desde el día -14 hasta el -9), ciclofosfamida (50 mg/kg/día i.v. en 4 dosis diarias desde el día -8 hasta el -5) y metilprednisolona (3 mg/kg/día desde el -4 hasta el -2).

El día +3, el paciente falleció, presentando un cuadro clínico-analítico compatible con enfermedad venooclusiva hepática (EVOH). Los hallazgos más destacables de la necropsia fueron: osteopetrosis maligna, enfermedad venooclusiva hepática, depleción hematopoyética medular y depleción severa linfoide en ganglios linfáticos, timo y bazo.

Caso 2

Niña de 2 años de edad, con antecedentes de anemia desde el segundo mes de vida y hepatoesplenomegalia con leucoeritroblastosis desde el tercero. En la exploración al ingreso se apreciaba fren-

te y occipucio prominentes, hepatomegalia de 10 cm y esplenomegalia de 8 cm. En la analítica presentaba: 1,2 x 10⁹/L leucocitos; hemoglobina de 6,3 g/dl; reticulocitos 7 por mil y 35 x 10⁹/L plaquetas. El metabolismo fosfocálcico era normal. En el estudio radiológico se observó un aumento generalizado de la densidad ósea y en la biopsia de médula ósea, hipermineralización con virtual obliteración de los espacios medulares y marcada deficiencia de la actividad osteoclástica, con mínimos focos hematopoyéticos.

Se realizó un TMO de su hermano HLA idéntico. El acondicionamiento se realizó con busulfán (150 mg/m²/día v.o. desde el día -9 hasta el día -6) y ciclofosfamida (50 mg/kg/día i.v. desde el día -5 hasta el -2). Se infundieron 4,2 x 10⁸ células mononucleadas/kg del receptor. Se realizó profilaxis contra *P. carinii*, CMV y HV a las mismas dosis que en el caso 1. Para la profilaxis de EICH se utilizó ciclosporina (3 mg/kg/día i.v.) y metotrexato (15 mg/m² día +1, 10 mg/m² días +3, +6 y +11).

El día +30 se observó recuperación hematológica. La comprobación de injerto se realizó mediante cariotipo. En el día +35,



Figura 4. Serie ósea posttrasplante. Paciente en remisión completa. Sin alteraciones radiológicas de osteopetrosis maligna a los 5 años de evolución.

la paciente presentó un cuadro de rash maculopapuloso descamativo (que afectó al 75% de la superficie corporal), diarrea (1 litro/día) e hiperbilirrubinemia (Bb total: 15 mg/dl) que fue interpretado como EICH grado clínico III (estadio 3 cutáneo, estadio 2 gastrointestinal y estadio 3 hepático). Se pautó tratamiento con metilprednisolona a dosis de 2 mg/kg/día durante 10 días evolucionando la paciente favorablemente.

En el momento actual, 5 años después del TMO, la situación hematológica de la paciente es de normalidad clínica y analítica, y tanto el estudio radiológico como la histología medular son normales.

Caso 3

Niña que a los 3 días de vida fue estudiada por hipocalcemia, destacando entre sus antecedentes familiares un hermano fallecido por osteopetrosis a los 4 años de vida y madre con un aborto espontáneo al tercer mes de embarazo. Al nacimiento presentaba una exploración normal, hemograma con 15,6 g/dl de Hb, hematócrito de 45%, $205 \times 10^9/L$ plaquetas y $24 \times 10^9/L$ leucocitos con fórmula normal. La bioquímica era normal exceptuando un calcio total de 5,8 mg/dl. En la serie ósea se observaba aumento

de densidad difusa en todas las estructuras óseas.

A los 8 días de vida presentó convulsiones generalizadas en relación con hipocalcemia, corrigiéndose con aportes adecuados de calcio. En el hemograma destacaba Hb de 9,2 g/dl con $105 \times 10^9/L$ plaquetas y $5 \times 10^9/L$ leucocitos (con fórmula normal), y en la bioquímica calcio 5,5 mg/dl, fósforo 5,8 mg/dl, magnesio 1,7 mg/dl, fosfatasa alcalina 1.105 UI, GGT 112 UI. En la radiología se observaba aumento de densidad de los huesos largos con alteraciones a nivel metafisario.

Progresivamente desarrolló esplenomegalia y a los 3 meses de vida se encontró en sangre periférica Hb 6,7 g/dl, $38 \times 10^9/L$ plaquetas, $14 \times 10^9/L$ leucocitos (linfocitos 50%, neutrófilos 16%, cayados 12%, metamielocitos 2%, mielocitos 4%, monocitos 12%, eosinófilos 2%), revelando la biopsia medular hipocelularidad con displasia marcada de las series megacariocítica y eritroide. Los potenciales evocados de tronco auditivos y visuales eran normales.

Con el diagnóstico de osteopetrosis maligna se indicó un TMO alogénico a los 6 meses de vida. El donante (en este caso la madre) presentaba identidad con el receptor en 5 de 6 antígenos del sistema HLA, siendo el CML negativo. En la exploración al ingreso en nuestro servicio presentaba macrocefalia con abombamiento frontal, hipertelorismo, exoftalmos y estrabismo convergente con movimientos oculógiros, cuello corto, tórax estrecho, extremidades cortas y hepatoesplenomegalia de 4 cm. En la bioquímica persistía hipofosforemia y elevación de la fosfatasa alcalina. En la serie ósea se hallaron alteraciones compatibles con osteopetrosis y lesiones destructivas en la metáfisis de huesos largos, compatibles con raquitismo. Los potenciales evocados de tronco auditivos eran normales, estando ausentes los visuales.

Se realizó acondicionamiento con busulfán ($150 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ v.o. durante 4 días) y ciclofosfamida (50 mg/kg durante 4 días), infundiéndose el día 0 la médula ósea del donante con 3×10^8 células nucleadas totales/kg de receptor. La paciente recibió profilaxis de *Pneumocystis carinii*, CMV y VHS como en los casos anteriores y profilaxis de EICH con ciclosporina y metotrexate como en el caso 2.

El injerto leucocitario ocurrió en el día +19 y el injerto plaquetar en el día +40. En el día +5 presentó cuadro de EICH agudo con afectación cutánea grado 4, hepática grado 2 e intestinal grado 1. Preciso tratamiento con ciclosporina a dosis de 5 mg/kg/día y con metilprednisolona a altas dosis (5 mg/kg/día) en tres ocasiones por reaparecer EICH al disminuir la terapia esteroidea. El cuadro se controló con dicho tratamiento, retirándose definitivamente los esteroides en el día +75.

Actualmente, a los 8 meses del trasplante, se encuentra asintomática, con injerto leucoplaquetario estable y sin signos de EICH.

Discusión

La osteopetrosis maligna se caracteriza por una alteración en la resorción ósea por un función deficiente de los osteoclastos. En 1975 Walker, en sus estudios con animales demostró que los osteoclastos derivan de las células madre pluripotentes hematopoyéticas, y que en la resorción ósea participan también precursores mononucleares^(11,12). Posteriormente, las experiencias de

Ballet y cols.⁽¹³⁾ mostraron que el trasplante alogénico de médula ósea podía ser un tratamiento eficaz para esta enfermedad. Hasta ese momento, los tratamientos de los que se disponía no modificaban el curso de la enfermedad, y resultaban paliativos.

El TMO corrige las anomalías óseas e inmunológicas al proporcionar células madre hematopoyéticas capaces de dar origen a osteoclastos maduros normofuncionantes. Es imprescindible pues, que el injerto sea completo y estable para conseguir la curación definitiva de la enfermedad. Cuando esto no sucede (como en el caso número 1), puede ocurrir la recuperación medular autóloga y reaparecer la enfermedad. El régimen de acondicionamiento empleado debe ser similar a los utilizados en otros TMO. El más utilizado es la combinación de busulfán (150 mg/m²/día v.o. durante 4 días) y ciclofosfamida (50 mg/kg/día i.v. durante 4 días)⁽⁷⁾. En otras ocasiones se utiliza irradiación corporal total fraccionada (12 Gy). Sin embargo, la corta edad de estos pacientes en el momento del TMO hace preferible los regímenes sin radioterapia.

Dado que sin tratamiento la enfermedad es letal, se admite el TMO con donantes HLA idénticos, haploidénticos y con donantes no relacionados⁽¹³⁻¹⁵⁾. La supervivencia se calcula en un 50%, dependiendo de las características del donante. La probabilidad de supervivencia libre de eventos (SLE) a los 5 años si el donante es HLA genotípicamente idéntico se sitúa en torno al 79% y disminuye a un 38% si el donante es HLA fenotípicamente idéntico o en casos de donante familiar con diferencia de un antígeno. En casos de donantes familiares haploidénticos, la SLE es menor (13%). La principal causa de fracaso del tratamiento es el fallo de prendimiento en los pacientes con donante no HLA idénticos. En los últimos años se ha conseguido disminuir la incidencia de fracaso del injerto mediante tratamiento de la médula del donante con anticuerpos monoclonales anti-LFA-1 y CD11^(7,16).

La incidencia de EICH aguda grados III-IV es superior a la observada en otros tipos de TMO considerando la edad de estos pacientes (39%), sin que se haya encontrado por el momento explicación aparente. Por ello en estos pacientes, además de la profilaxis habitual con metotrexato y ciclosporina o metotrexato y metilprednisolona, se realiza deplección «*in vitro*» de linfocitos T en la médula del donante, especialmente si se trata de donantes no emparentados. En el paciente presentado como caso 2, se utilizó como profilaxis metotrexato y ciclosporina, a pesar de lo cual la paciente presentó un cuadro compatible con EICH grado III el día +35 que evolucionó favorablemente con ciclosporina y metilprednisolona. Igualmente, el paciente del caso 3 desarrolló un EICH agudo grado IV en el día +5 a pesar del tratamiento profiláctico.

Durante el período post-TMO, se puede presentar una hipercalemia severa, de difícil corrección, que se atribuye a la rápida resorción ósea llevada a cabo por los osteoclastos funcionantes de la MO infundida. Este cuadro no se observa en los TMO realizados por otras patologías⁽¹⁷⁾ y es más frecuente en pacientes mayores de 2 años en el momento del trasplante⁽⁷⁾.

Si se obtiene un injerto completo, la recuperación hematológica y ósea es progresiva y absoluta^(18,19) en el plazo de unos meses, como ocurrió en los casos 2 y 3. La edad es un importante factor pronóstico, siendo mejores los resultados en niños meno-

res de 2 años, ya que tienen menor incidencia de complicaciones peritrasplante y los daños neurológicos producidos por la osteopetrosis son menos acentuados.

Concluimos que el TMO es el único tratamiento efectivo para la osteopetrosis maligna, y que la realización del mismo a una edad precoz evita las limitaciones dependientes de la afectación neurosensorial y mejora la calidad de vida en estos pacientes.

Bibliografía

- 1 Loria-Cortés R, Quesada-Calvo E, Cordero-Chaverri C. Osteopetrosis in children: a report of 26 cases. *J Pediatr* 1977; **9**:143-147.
- 2 Reeves J, Arnaud S, Gordon S. The pathogenesis of infantile malignant osteopetrosis. Bone mineral metabolism and complications in five infants. *Metab Bone Dis Rel Res* 1981; **3**:135-142.
- 3 Coccia P. Cells that reabsorb bone. *N Engl J Med* 1984; **310**:456-458.
- 4 Reeves J, August C, Humber J y cols. Host defense in infantile osteopetrosis. *Pediatrics* 1979; **64**:202-206.
- 5 Beard C, Key L, Newburger P. Neutrophil defect associated with malignant infantile osteopetrosis. *J Lab Clin Med* 1986; **108**:498-505.
- 6 Gerritsen E, Vossen J, Van Loo I y cols. Autosomal recessive osteopetrosis: variability of findings at diagnosis and during the natural course. *Pediatrics* 1994; **93**:247-253.
- 7 Gerritsen E, Vossen J, Fasth A. Bone marrow transplantation for autosomal recessive osteopetrosis. *J Pediatr* 1994; **125**:896-902.
- 8 Sly WS. The carbonic anhydrase II deficiency syndrome: osteopetrosis with renal tubular acidosis and cerebral calcifications. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). *The metabolic basis of inherited disease II*. New York: McGraw-Hill, 1989;2857-2866.
- 9 Key L, Rodriguiz R, Willi S y cols. Long-term treatment of osteopetrosis with recombinant human interferon gamma. *N Engl J Med* 1995; **332**:1594-1599.
- 10 Coccia P, Krivit W, Cervenka J. Successful bone marrow transplantation for infantile malignant osteopetrosis. *N Engl J Med* 1980; **302**:701-708.
- 11 Walker D. Bone resorption restored in osteopenic mice by transplants of normal marrow and spleen cells. *Science* 1975; **190**:768-770.
- 12 Walker D. Spleen cells transmit osteopetrosis in mice. *Science* 1975; **190**:785-787.
- 13 Henslee-Downey PJ. Choosing an alternative bone marrow donor among available family members. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1993; **15**:150-161.
- 14 Ash RC, Casper JT, Chitambar PA y cols. Successful allogeneic transplantation of T-cell depleted bone marrow from closely HLA-matched unrelated donors. *N Engl J Med* 1990; **322**:485-494.
- 15 Hows JM. The use of unrelated marrow donors for transplantation. *Br J Haematol* 1990; **76**:1-6.
- 16 Fisher A, Friedrich WA. Reduction of graft failure by a monoclonal antibody (anti-LFA-1, CD11) after HLA nonidentical bone marrow transplantation in children with immunodeficiencies, osteopetrosis and Fanconi's anemia. A european group for immunodeficiency/european group for bone marrow transplantation report. *Blood* 1991; **7**:249-256.
- 17 Rawlison P, Green R, Coggins A. Malignant osteopetrosis: hypercalcemia after bone marrow transplantation. *Arch Dis Child* 1991; **66**:638-639.
- 18 Sieff C, Levinsky R, Rogers D. Allogeneic bone marrow transplantation in infantile malignant osteopetrosis. *Lancet* 1983; **26**:437-441.
- 19 Sorell M, Kapour N, Kirkpatrick D. Marrow transplantation for juve-