

Osteólisis multicéntrica no hereditaria con nefropatía: reporte de un caso y revisión de la literatura

Leandro Ferreyra-Garrott,¹ Gabriel Meneses,² Luisa Plantalech²

¹Sección Reumatología y ²Sección Osteopatías Metabólicas, Servicios de Clínica Médica y Endocrinología, Hospital Italiano de Buenos Aires.

Publicado también en: Actual. Osteol 2013; 9(2):217-224.

Internet: <http://www.osteologia.org.ar>

Resumen

La osteólisis idiopática multicéntrica (OIM) se caracteriza por el compromiso de carpos y de tarsos, con inflamación y dolor; se inicia en la infancia y se autolimita en la 2a o 3a década de la vida. Según Hardegger, se describen tipos hereditarios dominantes (tipo I) o recesivos asociados a osteoporosis (tipo II), OIM esporádicas con compromiso renal (tipo III) u osteólisis masiva monocéntrica (tipo IV). El tipo V se caracteriza por clínica similar al tipo II asociada a lesiones oculares o dermatológicas y talla baja.

En esta oportunidad se presenta el caso clínico de una OIM tipo III. Consulta un varón de 50 años con antecedentes de dolor, tumefacción y deformidad en ambos carpos y tarsos y compromiso funcional de inicio en la infancia. A los 34 años presenta proteinuria, edemas e hipertensión arterial, desarrolla insuficiencia renal crónica (IRC). Se realizó trasplante renal. Sin antecedentes familiares de OIM. Se comprueba: disminución en la función de ambas manos, limitación en la extensión de muñeca y deformidad en los dedos, y distrofia muscular de antebrazos y piernas. Camina con dificultad. En las radiografías se observa ausencia de huesos del carpo y tarso, osteólisis en algunas falanges. Se indica tratamiento con bifosfonatos, vitamina D y rehabilitación. El paciente presenta OIM asociada a IRC e hipertensión arterial. Por carecer de antecedentes familiares se la considera OIM del tipo III. La OIM es una enfermedad infrecuente; el diagnóstico oportuno evita tratamientos innecesarios y permite tratar la enfermedad renal y la hipertensión en estadios más tempranos.

Palabras clave: osteólisis idiopática multicéntrica, nefropatía, osteólisis carpo-tarsal, herencia.

Introducción

La osteólisis idiopática multicéntrica (OIM) no hereditaria asociada con nefropatía es un síndrome infrecuente, que se caracteriza por su inicio espontáneo en la niñez, con osteólisis progresiva de carpos y tarso y marcada limitación funcional; se observa asociación con insuficiencia renal, hipertensión, proteinuria y edemas, secundarios a glomerulonefritis. Su etiología no es conocida y solo existen

Correspondencia

E-mail: luisa.plantalech@hospitalitaliano.org.ar

Abstract

Idiopathic Multicentric Osteolysis (IMO) is a rare disease characterized by osteolysis of carpus and tarsus, with inflammation and pain with onset in childhood and arrest by the second or third decade. It is classified by Hardegger in 5 Types, 1: Hereditary IMO with dominant transmission. 2: Hereditary IMO with recessive transmission. 3: Non Hereditary IMO, associated with nephropathy and hypertension. 4: Gorham's Syndrome: massive osteolysis and replacement of bone by lymphatic or blood vessel tissue. 5: Winchester Syndrome: IMO with short stature, contractures, thick skin, corneal opacities and osteoporosis. A 50 year old male with a history of pain, swelling and deformity in both wrists and tarsi evolving from age 4, attends the consultation. He has functional involvement of hands and feet. At age 34, he had referred the presence of proteinuria, edema and hypertension, and developed chronic renal failure (CRF). Dialysis and renal transplantation were indicated. No family history of IMO. Findings: Reduced function of both hands, limited range of wrist and finger deformity, muscular forearms and legs dystrophy. He walked with difficulty. It is observed on radiographs, absence of carpal and tarsal bones, phalanges commitment. Physiotherapy rehabilitation and treatment with bisphosphonates and vitamin D was indicated. A patient with IMO associated with CRF and hypertension was presented. He has absence of family history. It is considered Type III IMO. The IMO is a rare disease, early diagnosis prevents unnecessary treatment and can treat kidney disease and hypertension at an earlier stage.

Key words: idiopathic multicentric osteolysis, nephropathy, carpal-tarsal osteolysis, inheritance.

reportes de casos en los que se explicita el historial y su tratamiento ortopédico y renal.¹⁻⁹ Hasta el presente, según los trabajos existentes en la literatura internacional, se describen 90 casos, de los cuales tres casos se reportaron en Sudamérica: dos en Brasil, uno en Colombia.⁵

Presentamos un paciente con diagnóstico de OIM no hereditaria con compromiso renal, al cual se le realizó trasplante renal y se encuentra en seguimiento.

Caso clínico

Paciente masculino de 50 años, derivado para evaluación del metabolismo óseo y mineral. Se queja de dolores en manos y pies de grado leve e intermitente. Se le diagnosticó en su niñez OIM; en su juventud desarrolló insuficiencia renal. Se inicia el cuadro actual con dolor y tumefacción en ambos carpos y tarsos a los 4 años con compromiso funcional marcado de manos y pies, con la máxima expresión de la enfermedad a los 14 años, cuando se observa tumefacción en los dedos de las manos. A los 34 años presenta proteinuria, edemas e hipertensión arterial, y desarrolla insuficiencia renal crónica. No se realizó biopsia renal. A posteriori, por su insuficiencia renal es tratado durante cinco años con diálisis peritoneal y un año de hemodiálisis. En 2002, recibe un trasplante renal de donante cadavérico; como complicación presentó hiperglucemia posterior al trasplante. Es arquitecto, tiene un negocio de diseño de interiores. No tiene hijos (por opción), nunca presentó lesiones en piel, oculares, pulmonares, cardíacas ni digestivas. Sin antecedentes familiares de enfermedades reumáticas ni endocrinológicas ni psoriasis. Actualmente está medicado con: micofenolato, tacrolimus, atenolol; se suspende el corticoide 3 años antes de la consulta cuando se le diagnostica diabetes mellitus.

Al examen físico se constata disminución en la función de ambas manos, que relata progresiva, con dolor moderado sobre todo en las palmas; se palpan múltiples nódulos; se verifica limitación en la extensión de muñeca y dedos con deformidad en ellos en cuello de cisne, buena fuerza de flexores; marcada distrofia muscular de antebrazos y piernas. Relata dolor en hombros que aumentan con la movilización y el uso de ambos miembros superiores. Dice "yo escribo desde el hombro". Camina con leve dificultad, similar semiología en ambos pies (Figuras 1 y 2). Tensión arterial 120/80. El peso es normal 72 kg y la talla es de 1,75 m.

El paciente se encuentra en plan de rehabilitación ortopédica, tratado con suplemento de calcio (1 g/día).

En las radiografías se verifica osteólisis en carpos y tarsos y lesiones líticas en regiones interfalángicas (Figuras 3 y 4).

El laboratorio de análisis bioquímicos comprueba función renal normal, calcemias normales, altas o elevadas, nunca mayores de 11 mg%, con hormona paratiroidea (PTH) ligeramente incrementada, hipovitaminosis D y marcadores óseos en parámetros normales; hiperglucemia inferior a 200 mg% (Tablas 1 y 2).

La densitometría ósea (DMO) realizada con equipo Lunar GE Prodigy, objetiva pérdida de hueso cortical leve en la DMO del cuerpo entero (1,103 g/cm², *T score*: -1,5, *Z score*: -0,9) y más acentuada en la del radio medio (0,741 g/cm², *T score*: -2,6, *Z score*: -2,6) (Tabla 3).



Figura 1. Compromiso de las manos. Imagen de ambas manos donde se observa actitud en flexión de ambos carpos; en los dedos se observa tendencia a la extensión de interfalángicas proximales y flexión de interfalángicas distales, algunos dedos telescopados, en un varón con osteólisis idiopática multicéntrica.



Figura 2. Compromiso de los pies. Imagen de los pies donde se demuestra alteración de la alineación de los dedos; obsérvese el cuarto y quinto dedo del pie derecho (telescopado) en un varón con osteólisis idiopática multicéntrica.

Por lo expuesto se considera que el paciente presenta acroosteólisis asociada a nefropatía; no se objetiva osteoporosis sistémica. La nefropatía terminal requirió trasplante renal. Se evidencia hiperparatiroidismo secundario a insuficiencia renal por momentos autónomo (presencia de un registro de hipercalcemia), complicación adquirida durante el período previo al trasplante (hiperparatiroidismo urémico). El paciente presenta hipovitaminosis D. La presencia de diabetes mellitus es una complicación adquirida, posterior al trasplante renal.

Se indica risedronato 150 mg mensuales para atenuar los dolores de la acroosteólisis y controlar la leve hipercal-



Figura 3. Radiografía de las manos. Se observa imagen de osteólisis de los huesos de ambos carpos (flechas completas) y osteólisis de zonas interfalángicas distales (punta de flecha), en un varón con osteólisis idiopática multicéntrica.



Figura 4. Radiografía de pie izquierdo. Osteólisis de tarso (flecha completa), imagen osteolítica en interfalángicas distales (puntas de flecha), en un varón con osteólisis idiopática multicéntrica.

ceemia del hiperparatiroidismo. Se planifica rehabilitación kinesiológica de manos y pies para mejorar su funcionalidad. Por hipovitaminosis D se prescribe ergocalciferol 2.400 UI/día y tratamiento combinado de insulina glargina y repaglinida para controlar la hiperglucemia.

Discusión

La osteólisis idiopática fue descrita por primera vez por Jackson en el año 1838¹. En 1937, Froelich y Corret publican casos con osteólisis carpo-tarsal y Derot y cols. reportan la asociación de osteólisis con compromiso renal².

En 1985, Hardegger establece cinco subtipos de osteólisis idiopática multicéntrica en los cuales se caracterizan la clínica, los sitios más afectados, la edad de comienzo y el tipo de herencia (Tabla 4).

El caso clínico descrito presenta compromiso óseo multicéntrico (carpos, falanges y tarsos) desde su niñez,

	Paciente	Valores normales
HB	14,5 g%	13-17,5
Hematocrito	43,4%	37-53
Glucemia	189/123 mg%	70-110
ESD	22 mm/1h	<20
Colesterol	216 mg%	80-200
Proteinemia	6,7 g%	6,4-8,3
Albuminemia	4,0 g%	3,6-4,7
Proteinuria /24 h	0,05 g/24 h	<0,03
Clearance de creatinina	88,4 ml/min	70-100

Tabla 1. Examen bioquímico general en un varón con osteólisis idiopática multicéntrica.

	Paciente	Valores normales
Calcemia mg%	9,3/10,3/11	8,5-10,5
Fosfatemia mg%	3,3/3,4/3,1	2,7-4,7
Fos Alc total mui/ml	83	40-100
Fosf alc ósea mui/ml	16,4	4-22
NTX nmo/mmolcr	44,7	10-61
PTH pg/ml	84,6	10-68
250HD ng/ml	21,4	>30

Tabla 2. Examen de laboratorio de metabolismo mineral y óseo en un varón con osteólisis idiopática multicéntrica.

con signos inflamatorios al inicio y limitación funcional desde la segunda década de vida, asociado a insuficiencia renal crónica que requirió trasplante renal. Presenta hipertensión arterial tratada, no maligna por el historial. No hay antecedentes familiares hereditarios como se observa en la OIM tipo I y II, tampoco se verifica osteoporosis (tipo II). Es multicéntrica, por lo cual se descartaría el diagnóstico de enfermedad de Gorham, y se aleja de la patología descrita por Winchester pues nuestro paciente es de talla normal, sin lesiones en piel y córnea, ni refiere contracturas. La disminución de la densidad mineral ósea observada en la densitometría afecta al hueso cortical (DMO cuerpo entero y radio medio) sin compromiso del hueso trabecular característico de la osteoporosis (DMO de radio ultradistal y raquis normal). Esta disminución de la DMO cortical se adscribe al hiperparatiroidismo asociado a la enfermedad renal.

Los diagnósticos alternativos para tener en cuenta son, entre otros: artritis idiopática juvenil, atrofia de Sudeck, hiperparatiroidismo, gota, artritis reumatoidea y psoriásica, osteomielitis, atropatía neurogénica y neuropatía diabética¹. Se descartaron por antecedentes clínicos, bioquímicos y de imágenes, las enfermedades antes mencionadas. Consideramos que el hiperparatiroidismo y la diabetes mellitus son consecuencia de la enfermedad renal (hiperparatiroidismo) y del tratamiento con corticoides por el trasplante

	G/cm ²	T-score	Z-score
L1-L4	1.244	0,3	0,4
CF	0,936	-1,0	0,1
Troc	0,788	-1,3	-0,7
FT	0,991	-0,8	0,0
R 33%	0,741	-2,6	-2,6
R UD	0,489	-0,7	-0,7
Cpo Ent	1.103	-1,5	-0,9

Tabla 3. Valores de densitometría ósea de raquis (L1-L4), fémur proximal (CF, Troc, FT) y cuerpo entero (CE) en un varón con osteólisis idiopática multicéntrica.

renal (diabetes mellitus). Este paciente no presenta artritis idiopática juvenil, por el sitio de presentación (completa osteólisis de huesos del carpo, metacarpo, cúbito y radio distal), el sexo y la ausencia de signos activos de inflamación clínica y bioquímica. Su enfermedad ósea se autolimitó en la segunda década de la vida⁸. Consideramos por clínica, historial e imágenes que se trata de una osteólisis idiopática multicéntrica asociada a enfermedad renal, no hereditaria (tipo III de la clasificación de Hardegger).

Si bien la nefropatía es característica de la OIM tipo III (73% de los pacientes), los dos primeros subtipos pueden también presentar compromiso renal. Zagury y cols. describen esta asociación en el 17% y 10% en los pacientes del tipo I, II, respectivamente. No se descarta la mutación “de novo” en este paciente y relacionar este caso clínico con OIM tipo I es una lejana probabilidad⁴.

Zagury y cols. describen biopsias renales con dife-

rentes hallazgos como aterosclerosis, glomerulonefritis esclerosante, fibrosis intersticial, glomerulonefritis focal y segmentaria, proliferación mesangial, hialinosis y atrofia tubular. Desconocemos el tipo de enfermedad renal pues no se le realizó una biopsia a este paciente. Se describe en la literatura que la derivación al nefrólogo es tardía y por ello se desconoce el problema renal subyacente⁴.

La etiología del compromiso óseo es desconocida⁷. Tyler y Rosenbaum en 1976 sugirieron un defecto inmunológico hereditario como causa⁸. Gluck y Miller y Carmichael realizaron biopsias de tejido sinovial, de hueso y de cartílago pero no observaron procesos inmunitarios o inflamatorios³.

La base molecular de esta enfermedad no está esclarecida. Se evaluó la mutación del gen para metaloproteasa 2 (MMP2) en tres casos de OIM asociada a nefropatía, pero no se observaron alteraciones. Estas mutaciones están presentes en un tipo de OIM asociada a nodulosis, artropatía y osteoporosis^{8,12,13}. Se postula también la presencia de alteraciones del gen que codifica la enzima zinc metaloproteína (ZMPSTE24) en la displasia mandibuloacral que se asocia con enfermedad renal glomerular terminal sin corresponder a la OIM descrita por Hardegger¹⁴.

El tratamiento de esta entidad es paliativo (antiinflamatorios no esteroides -AINE-, terapia física y de rehabilitación), sustitutivo (trasplante renal) y de la hipertensión arterial. La evolución de la enfermedad no se ve afectada por el uso de AINE y corticoides; estos fármacos no mostraron ningún tipo de respuesta ni beneficios, salvo en el control del dolor al inicio de la enfermedad. La terapia física y la rehabilitación están indicadas según

Tipo	Edad de inicio	Sitios con mayor grado de osteólisis	Herencia	Características asociadas
I Osteólisis carpo-tarsal	2 a 7 años Reaparece a veces en la 3a década	Carpos y tarsos Epifisis distales de cúbito y radio, codos Osteólisis de falanges	AD	Se autolimita en la adolescencia Deformidades en manos y pies Rara vez nefropatía
II Osteólisis carpo-tarsal Enfermedad de Torg	1 a 5 años	Carpos y tarsos Epifisis distales de cúbito y radio, codos Osteólisis de falanges	AR	Osteoporosis generalizada con adelgazamiento de la cortical Rara vez nefropatía
III Osteólisis multicéntrica no hereditaria asociada a nefropatía	Infancia	Carpos en mayor grado que tarsos Metacarpos y falanges Osteólisis de centros de osificación de radio y cúbito	No hereditaria	Talla normal. Se asocia a nefropatía (glomerulonefritis) e hipertensión arterial maligna
IV Osteólisis masiva de Gorham	Adulto joven Infancia Otra edad	Monocéntrica y masiva por malformaciones vasculares: angiomatosis o hemangiomatosis. No tiene sitio preciso	No hereditaria	Unifocal y masiva con Progresión lenta, se detiene el proceso destructivo en unos años
V Enfermedad de Winchester	Infancia	Carpo-tarso y codos	AR	Talla baja, contracturas, osteoporosis, lesiones en piel (gruesa) y córneas. No presenta nefropatía

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva.

Tabla 4. Osteólisis idiopática multicéntrica. Clasificación de Hardegger realizada en 1985. Descripción de edad de comienzo, sitios afectados, asociaciones clínicas y tipo de herencia.

el compromiso de cada paciente. Las intervenciones quirúrgicas no detienen el proceso natural de la enfermedad y solo se deben considerar para mejorar deformidades y la funcionalidad de los miembros⁸. El proceso lítico se estabiliza entre los 20 y 30 años; en ese momento es cuando aparece el compromiso renal. Algunos autores sugieren el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) en forma preventiva. En presencia de fallo renal terminal se debe indicar trasplante⁹.

En nuestro paciente se controla la enfermedad renal mediante el trasplante y la hipertensión con tratamiento de atenolol. Se indicó tratamiento con bifosfonato de potencia intermedia (risedronato) con el objetivo de atenuar el dolor intermitente y la posible evolución de la enfermedad. El tratamiento cíclico con pamidronato intravenoso fue implementado en siete niños con diagnóstico de nodulosis, artropatía y síndrome osteolítico de carpos y tarsos, y mejoró la densidad ósea descendida en raquis e inhibió los marcadores de remodelado óseo elevados con mejoría del dolor en miembros y articulaciones¹⁵. Un trabajo reciente muestra la mejoría del dolor en tres hermanos con OIM al recibir bifosfonatos¹⁶.

La terapia física de rehabilitación es fundamental para mejorar la función de los miembros superiores y facilitar la deambulación.

La osteólisis idiopática multicéntrica es un síndrome infrecuente, que pertenece al grupo de osteólisis espontánea sin asociación a traumatismo ni a enfermedad inflamatoria. El compromiso carpo-tarsal, que conlleva una marcada alteración en la funcionalidad de los miembros superiores e inferiores, se inicia en la niñez. Es importante caracterizar a esta entidad en la infancia para evitar tratamientos innecesarios y conocer que tiene un curso autolimitado hasta la segunda y tercera década de la vida. El control de la posible enfermedad renal es crucial, pues la hipertensión y la glomerulopatía son causas de muerte. El uso de bifosfonatos o nuevos tratamientos antirresortivos en la infancia podrían ser de utilidad hasta que se esclarezca la base molecular de esta enfermedad.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

(Recibido: junio de 2013. Aceptado: julio de 2013)

Bibliografía

1. Singhal R, Salim J, Walker P. Idiopathic multicentric osteolysis: a case report and literature review. *Acta Orthop Belg* 2005; 71(3):328-33.
2. Carmichael KD, Launikitis RA, Kalia A. The orthopedic and renal manifestations of idiopathic carpal tarsal osteolysis. *J Pediatr Orthop B* 2007; 16(6):451-4.
3. Hardegger F, Simpson LA, Segmueller G. The syndrome of idiopathic osteolysis. Classification, review, and case report. *J Bone Joint Surg Br* 1985; 67(1):88-93.
4. Zagury A, Neto JG. Idiopathic carpotarsal osteolysis with nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2001; 16(2):121-6.
5. Suárez-Obando F, Reggie GR. Osteólisis multicéntrica idiopática de tipo III: presentación de un caso clínico y caracterización del síndrome / Idiopathic multicentric osteolysis type III: case report and syndrome characterization. *Univ Med* 2010; 51(1): 79-85.
6. Dickson GR, Hamilton A, Hayes D, Carr KE, Davis R, Mollan RA. An investigation of vanishing bone disease. *Bone* 1990;11(3):205-10.
7. Tyler T, Rosenbaum HD. Idiopathic multicentric osteolysis. *AJR Am J Roentgenol* 1976; 126(1): 23-31.
8. Faber MR, Verlaak R, Fiselier TJ, Hamel BC, Franssen MJ, Gerrits GP. Inherited multicentric osteolysis with carpal-tarsal localisation mimicking juvenile idiopathic arthritis. *Eur J Pediatr* 2004; 163(10):612-8.
9. Pai GS, Macpherson RI. Idiopathic multicentric osteolysis: report of two new cases and a review of the literature. *Am J Med Genet* 1988; 29(4):929-36.
10. Bartoloni E, Biscontinini D, Alunno A, et al. Acro-Osteolysis. *Rheumatic Diseases Journal of Clinical Rheumatology & Musculoskeletal Medicine* 2010.
11. Wenkert D, Mumm S, Wiegand S, McAlister W, Whyte MP. Absence of MMP2 Mutation in Idiopathic Multicentric Osteolysis with Nephropathy. *Clin Orthop Relat Res* 2007; 462:80-6.
12. Gok F, Crettol LM, Alanay Y, et al. Clinical and radiographic findings in two brothers affected with a novel mutation in matrix metalloproteinase 2 gene. *Eur J Pediatr* 2010;169:363-7.
13. Martignetti J, Al Aqeel A, Al Sewairi W, et al. Mutation of the matrix metalloproteinase 2 gene (MMP2) causes a multicentric osteolysis and arthritis syndrome. *Nat Genet* 2001; 28:261-5.
14. Agarwal A, Zhou XJ, Hall RK, et al. Focal Segmental Glomerulosclerosis in Patients with Mandibuloacral Dysplasia Owing to ZMPSTE24 Deficiency. *J Investig Med* 2006; 54:208-13.
15. Al-Mayouf SM, Madi SM, Bin-Abbas BS. Cyclic intravenous pamidronate treatment in children with nodulosis, arthropathy and osteolysis syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1672-3.
16. Lee SJ, Whitewood C, Murray KM. Inherited multicentric osteolysis: case report of three siblings treated with bisphosphonate. *Pediatr Rheumatol* 2010; 8:12.