MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE LA OSTEÓLISIS MULTICÉNTRICA CARPO TARSAL: REPORTE DE UN CASO

RESUMEN

La osteólisis multicéntrica carpotarsal es una displasia esquelética poco frecuente. Se presenta en la primera infancia y produce principalmente una destrucción progresiva de los huesos del carpo y del tarso. Tiene herencia autosómica dominante y se debe a variantes patogénicas en heterocigosis en el gen MAFB que codifica para una proteína que regula varios procesos del desarrollo óseo, renal y posiblemente, el de otros órganos y sistemas.

Abordamos el caso de una paciente derivada por presentar dificultad en la marcha, dolor y pie varo. Presentó además dismorfias menores. Por las manifestaciones clínicas, la sospecha de una displasia esquelética y solicitud ampliada de radiografías se pudo arribar al diagnóstico clínico imagenológico precoz, con posterior confirmación molecular.

Resulta interesante conocer esta rara entidad con varios objetivos: Evitar diagnósticos inadecuados del tipo artritis idiopática juvenil, establecer planes de manejo y, finalmente, brindar asesoramiento genético a las familias afectadas.

PALABRAS CLAVES:

Osteólisis. Displasia esquelética. Artritis idiopática juvenil.

AUTORES:

SAN RAME VM, ,
REY VL,
ALMIRÓN EJ,
CASTRO MONSONI S,
DAMIA AL.

Sala de Genética Médica - H.I.A.E.P. "Sor María Ludovica"

Correspondencia: ANA LAURA DAMIA
E-mail: analaura.damia@gmail.com

ABSTRACT

Multicentric carpotarsal osteolysis is a rare skeletal dysplasia. It presents in early childhood and mainly produces progressive destruction of the carpal and tarsal bones. It has autosomal dominant inheritance and is due to heterozygous pathogenic variants in the MAFB gene, which codes for a protein that regulates various processes of bone and kidney development, and possibly that of other organs and systems.

We address the case of a patient referred for presenting difficulty in walking, pain, and varus foot. She also presented minor dysmorphia. Due to the clinical manifestations, the suspicion of skeletal dysplasia and the extended request for X-rays, it was possible to arrive at an early clinical imaging diagnosis, with subsequent molecular confirmation.

It is interesting to learn about this rare entity with several objectives: to avoid inappropriate diagnoses of the juvenile idiopathic arthritis type, to establish management plans and, finally, to provide genetic counseling to affected families.

KEYWORDS:

Osteolysis. Bone dysplasia. Juvenile idiopathic arthritis.

INTRODUCCIÓN

La Osteólisis Multicéntrica Carpotarsal (MCTO, OMIM#166300) es una displasia esquelética poco frecuente debida a variantes patogénicas heterocigotas en el gen MAFB, cuyo locus es 20q12 y cuenta con un solo exón[1,2,3]. Tiene un modo de herencia autosómico dominante y en la mayoría de los casos se presenta de novo. Este gen codifica para un factor que regula negativamente la diferenciación de osteoclastos inducida por RANKL (del inglés, receptor activator for nuclear factor κ B ligand) por lo que, su expresión reducida libera la actividad osteoclástica resultando en mayor osteólisis. También, actúa en la diferenciación de los podocitos y en la supervivencia del túbulo renal[1,2,3].

Esta entidad se caracteriza por una osteólisis agresiva en la niñez, afectando principalmente los huesos del carpo y el tarso, así como en menor medida a otros huesos de grandes articulaciones como las del codo y la rodilla. Se manifiesta con síntomas musculoesqueléticos como dolor, inflamación e impotencia funcional. Le sigue una rápida destrucción y reabsorción de los huesos afectados. Produce deformidades de gravedad variable y subluxaciones que pueden causar inestabilidad articular. En una fase posterior, en torno a la adolescencia, por lo general la enfermedad se estabiliza espontáneamente, sin que aparezcan nuevas lesiones óseas. La MCTO resulta en un cuadro clínico que simula la artritis idiopática juvenil (AIJ)[4,5]. Sin embargo, pueden diferenciarse por criterios clínicos, de laboratorio, radiológicos y genéticos. La MCTO puede presentar, además de las lesiones óseas, anomalías oculares y rasgos faciales sutiles, que incluyen una forma triangular del rostro, micrognatia y exoftalmos[1,5]. En algunos pacientes se ha observado retraso madurativo[1,4]. También pueden desarrollar nefropatía progresiva que se manifiesta en

primera instancia con proteinuria y conduce a insuficiencia renal (tríada de artritis-osteólisis-nefropatía)[1].
Se presenta el caso de una niña que presentó manifestaciones clínicas típicas descritas en la literatura y hasta el momento no ha desarrollado nefropatía.

CASO CLÍNICO

Paciente derivada por el Servicio de Ortopedia y Traumatología a los 2 años y 6 meses de edad por presentar dificultad en la marcha, dolor y pie varo. Es traída a la primera consulta en la Sala de Genética por su madre, donde se recaban los siguientes datos: Hija única de pareja actual, referida sana y no consanguínea. Edad materna y paterna de 26 y 28 años respectivamente al momento de la primera consulta. No se destacan antecedentes familiares de relevancia.
Embarazo controlado. Antecedente de hipertensión gestacional en el último mes. Cesárea de urgencia por síndrome HELLP (del inglés, *hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count*). Recién nacida a término de 38 semanas con peso adecuado. Internación y alta conjunta a las 48 hs.
A los 9 meses la familia observa las primeras dificultades para gatear y lograr la bipedestación. A los 19 meses es evaluada por Servicio de Neurología por retraso en la adquisición de pautas motoras.
• Examen físico en la primera consulta: peso: 11,1 kg (Pc 10-25), talla: 88 cm (Pc 25), perímetro cefálico: 48 cm (Pc 50). Facies alargada. Nariz pequeña, surcos nasogenianos borrados, filtrum liso, boca pequeña, paladar ojival, micrognatia. Ligero pectus excavatum. Edema en muñecas, dorso de manos, tobillos y pies. Dificultad para la bipedestación, tobillos edematizados, pies en varo, reductibles. Dolor a la palpación y movilidad pasiva. Hipotrofia muscular en miembros inferiores. Lesiones en rodillas hiperqueratósicas y cicatrizales. Genitales femeninos acordes a la edad.
• Estudios complementarios al momento de la consulta: Otoemisiones acústicas, fondo de ojo, errores congénitos del metabolismo: normales. Evaluación cardiológica con electrocardiograma y ecocardiograma normales. Ecografía abdominal y renal: normal. Tomografía computarizada simple de cerebro: normal.
El laboratorio informó función renal, ionograma, calcio y orina de 24 hs, normales.
La evaluación por Traumatología y Ortopedia informó: Pie derecho en varo, rígido, doloroso al caminar. Radiografía de pies comparativa: Pie varo aducto.
La evaluación por Neurología describe: hipotrofia distal de miembros inferiores, a predominio derecho. Reflejos osteotendinosos positivos, excepto el aquiliano que no se logra por postura fija. Solicitan electromiograma.
Dadas las manifestaciones clínicas, y ante la sospecha de displasia esquelética, se solicitó en la primera consulta completar radiografías. En ambas manos se observó ausencia de núcleos de osificación en carpo y lesiones

osteolíticas en el extremo proximal de los metacarpianos (Figuras 1A y 1B). La radiografía comparativa de pies mostró erosión del extremo anterior del astrágalo, alteración de la morfología y en la densidad radiológica de los huesos del tarso, metatarso con desviación en varo (Figuras 2A y 2B).

Dadas las manifestaciones clínicas y lesiones radiográficas se arribó al diagnóstico clínico radiológico de MCTO. Por tratarse de una entidad monogénica en la que se describe un hotspot se realizó estudio molecular dirigido a la búsqueda de variantes en el gen MAFB por medio del método de secuenciación directa de Sanger de la región c.-82 a c.490 (NM_005461.5). Los resultados del estudio molecular revelaron la presencia de la variante c.176C>T (NM_005461.5) en el exón 1 del gen MAFB, en heterocigosis, que codifica para el cambio p.(Pro59Leu).

El estudio molecular de ambos progenitores no detectó la variante hallada en la paciente, por lo que se interpreta como un caso de novo.

Figura 1A. Radiografía de ambas manos comparativas: se observa ausencia de núcleos de osificación en carpo y lesiones osteolíticas en el extremo proximal de los metacarpianos.

Figura 1B. Imagen comparativa: La primera corresponde a una radiografía normal para una niña de 2 años y 5 meses (Gilsanz, V. (2012) Hand Bone Age). La segunda corresponde a la mano de la paciente edematizada. La tercera es la radiografía de la paciente a los 2 años y 4 meses con lesiones características.

Figura 2A. Radiografías ambos pies comparativa: Se observa erosión del extremo anterior del astrágalo, alteración de la morfología y en la densidad radiológica de los huesos del tarso, metatarso con desviación en varo.

Figura 2B. Radiografía ambos pies comparativa perfil: Se observa erosión del extremo anterior del astrágalo, alteración de la morfología y en la densidad radiológica de los huesos del tarso, metatarso con desviación en varo.

DISCUSIÓN

La osteólisis multicéntrica carpotarsal es una displasia esquelética poco frecuente que se presenta generalmente en la primera infancia. La MCTO tiene herencia autosómica dominante y se debe a variantes en el gen MAFB. La proteína codificada por este gen regula varios procesos del desarrollo, incluida la osteoclastogénesis, el desarrollo renal, y posiblemente el de otros órganos y sistemas. En el año 2012 se publicó por primera vez la relación entre variantes patogénicas en el gen MAFB y la MCTO. La enfermedad se caracteriza por un inicio de los síntomas espontáneo, sin causas previas, en los primeros 2-3 años de vida, con inflamación y dolor a nivel de muñecas y pies. Cuando la osteólisis se asocia con lesión renal, esta puede iniciarse en forma de proteinuria y avanzar hacia una insuficiencia renal en la tercera o cuarta década de vida. Se han reportado casos en la literatura en el que afectados con una variante única c.176C>T (NM_005461.5) no asociaron patología renal[7].

La bibliografía actual sobre el tema, describe que casi todos los pacientes tienen un diagnóstico tardío, con una media de edad a los 11 años[5]. Este retraso se debe a varios motivos. En primer lugar cabe mencionar que anteriormente el diagnóstico se basaba solo en las manifestaciones clínicas típicas como la osteólisis y la afectación renal, la cuales pueden demorar años en apare-

cer[5]. Las presentaciones clínicas son variables y no existe por el momento una correlación genotipo-fenotipo[6]. Por otro lado, aunque las lesiones óseas y renales son las características más destacadas, es muy probable que se diagnostique erróneamente como AIJ y otras enfermedades reumatológicas. En la osteólisis, a diferencia de estas patologías, no hay marcadores biológicos de inflamación y los hallazgos radiológicos también difieren.

De acuerdo a las últimas revisiones bibliográficas se recomienda realizar pruebas genéticas para pacientes con AIJ que se sometieron a un tratamiento farmacológico de más de 3 meses cuando muestran pocos o ningún cambio clínico e imagenológico[5]. La MCTO debe considerarse de manera temprana en pacientes con osteólisis del carpo y del tarso para evitar un diagnóstico erróneo de enfermedad artrítica y un tratamiento potencialmente dañino en pacientes con alto riesgo de nefropatía[8]. En este estudio, informamos el caso de una paciente que a poco de haber comenzado las manifestaciones pudo ser diagnosticada. Por tratarse de una entidad con patrón de herencia autosómico dominante el riesgo de transmisión a la descendencia de un afectado es 50% en cada gesta. Como el presente caso es de novo el riesgo para la hermandad de la paciente es bajo. Con respecto al tratamiento, debe encaminarse a prevenir inestabilidades articulares y minimizar el dolor, con analgésicos, fármacos que no alteran la progresión de la enfermedad[9]. La terapia física de rehabilitación es fundamental para incrementar la función de los miembros superiores y facilitar la deambulación[10]. Dado que no existe relación entre la severidad de la osteólisis y el desarrollo del compromiso renal, así como tampoco se estableció una correlación genotipo-fenotipo, el control periodico es crucial.

Consideramos que es fundamental, para un correcto diagnóstico y enfoque terapéutico, que los pacientes con lesiones óseas sean evaluados exhaustivamente de manera multidisciplinaria y se realice un seguimiento a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA:

1. McKusick-Nathans. Multicentric carpotarsal osteolysis syndrome; MCTO. Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine. OMIM; 1986. Disponible en: https://www.omim.org/entry/166300

2. Gomes A, Weiser P, Descartes M, Upadia J. A familial case of multicentric carpotarsal osteolysis syndrome and treatment outcome. *Journal Pediatric Genetics*. 2018;07(04):174–9

3. Zhuang L, Adler S, Aeberli D, Villiger PM, Trueb B. Identification of a MAFB mutation in a patient with multicentric carpotarsal osteolysis. *Swiss Medical Weekly*. 2017;147: w14529

4. Li J, Shi L, Lau K, Ma Y, Jia S, Gao X. Identification of a novel mutation in the MAFB gene in a pediatric patient with multicentric carpotarsal osteolysis syndrome using next-generation sequencing. European *Journal of Medical Genetics*. 2020;63(6):103902.

5. Wu J, Wang L, Xu Y, Zhang Z, Yan X, An Y, et al. Multicentric Carpo-Tarsal Osteolysis Syndrome Mimicking Juvenile Idiopathic Arthritis: Two Case Reports and Review of the Literature. *Frontiers in Pediatrics*. 2021;9: 745812

6. Ma NS, Mumm S, Takahashi S, Levine MA. Multicentric Carpotarsal Osteolysis: a Contemporary Perspective on the Unique Skeletal Phenotype. *Current Osteoporosis Reports*. 2022;21(1):85-94.

7. Zankl A, Duncan EL, Leo PJ, Clark GR, Glazov EA, Addor MC, et al. Multicentric Carpotarsal Osteolysis Is Caused by Mutations Clustering in the Amino-Terminal Transcriptional Activation Domain of *MAFB. American journal of human genetics*. 2012;90(3):494–501.

8. Drovandi S, Lugani F, Boyer O, La Porta E, Giordano P, Hummel A, et al. Multicentric Carpotarsal Osteolysis Syndrome Associated Nephropathy: Novel Variants of MAFB Gene and Literature Review. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(15):4423.

9. Martínez L, Expósito S, Rey A, Gestal JJ, Sixto A, García J. Osteolisis multicéntrica. *Revista Iberoamericana de Cirugía de la Mano*. 2011;39(02):135–40.

10. Meneses G, Plantalech L, Ferreyra-Garrott L. Osteólisis multicéntrica no hereditaria con nefropatía: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Actualizaciones en Osteología.* 2013; 9(2): 217-224.