

Osteopetrose Maligna: Características Clínicas e Opções Terapêuticas. A Propósito de Um Caso Clínico

MAFALDA OLIVEIRA, ANABELA FERRÃO, ANABELA MORAIS

Unidade de Hematologia Pediátrica
Clínica Universitária de Pediatria
Hospital de Santa Maria

Resumo

A osteopetrose maligna ou infantil é a forma mais grave de um grupo muito heterogéneo de doenças ósseas displásicas hereditárias. Esta forma rara, de transmissão autossómica recessiva, é caracterizada por um defeito na função dos osteoclastos e na capacidade oxidativa dos leucócitos. Em consequência há um aumento generalizado da densidade óssea e uma maior susceptibilidade às infecções que vão ser determinantes nas características clínicas e na evolução da doença.

As principais complicações da osteopetrose maligna são a cegueira, a surdez, o atraso de crescimento, a pancitopenia, a hepatoesplenomegalia e a infecção, principalmente a osteomielite. Na ausência de tratamento eficaz a doença evolui rapidamente para a morte, em regra durante a primeira década de vida. As principais causas de morte são a infecção e a hemorragia. Até à data o único tratamento curativo é a transplantação de medula óssea.

Os autores apresentam um caso grave de osteopetrose maligna diagnosticado aos 2 meses de vida e que se apresentou com macrocefalia, cegueira, anemia, trombocitopenia, hepatoesplenomegalia e infecção respiratória. Na ausência de um dador compatível foi instituída terapêutica com interferon gama e calcitriol em doses elevadas, mas a criança acabou por falecer na sequência de um processo infeccioso, aos 5 meses de idade.

Com base numa revisão da literatura recente descrevem-se as principais características clínicas da osteopetrose maligna e discutem-se as opções terapêuticas face aos conhecimentos actuais acerca da sua fisiopatologia.

Palavras-Chave: Osteopetrose; autossómica recessiva; criança; transplantação; calcitriol; interferon gama.

Summary

Malignant Osteopetrosis: Clinical Features and Therapeutic Options. Report of a Case

Osteopetrosis is a heterogeneous group of hereditary displastic bone diseases. The infantile or malignant variant is the most severe form of the disease. This rare autosomal recessive form is characterized both by a lack in osteoclastic bone resorption and a deficient leukocyte function. This results in abnormally dense bones and an increased susceptibility to infection and determine the clinical features and the evolution of the disease. Major complications are blindness, deafness, failure to thrive, pancytopenia, hepatosplenomegaly and infection, specially osteomyelitis. Death from pancytopenia, bleeding or infection occurs invariably in the first few years of life in the absence of effective treatment. Until date bone marrow transplantation is the only curative therapy.

The authors report a severe case of malignant osteopetrosis diagnosed at the age of 2 months in a child who presented with macrocephaly, blindness, anemia, thrombocytopenia, hepatosplenomegaly and acute respiratory infection. In the absence of a compatible donor treatment was started with high-dose calcitriol and interferon gama, but the child died at 5 months with infection.

Based on a review of the recent literature, the authors point out the major clinical features of the disease and discuss the therapeutic options in the light of the actual knowledge on the pathophysiology of malignant osteopetrosis.

Key-Words: Osteopetrosis; autosomal recessive; child; transplantation; calcitriol; interferon gama.

Introdução

Os termos osteopetrose, doença de Albers-Schonberg ou doença dos ossos de mármore designam um conjunto de doenças hereditárias raras e muito heterogéneas do ponto de vista genético, clínico e metabólico. A sua característica principal é um defeito na reabsorção óssea osteoclástica^(1,2) que condiciona uma deposição excessiva

Correspondência: Mafalda Carmona Oliveira
Av. Sacadura Cabral, 27 - 1.º Dto.
1000-272 Lisboa
Tel.: 919 222 722

Aceite para publicação em 26/12/2000.
Entregue para publicação em 12/12/2000.

de cálcio nos ossos e um aumento generalizado da massa óssea.

Actualmente consideram-se três variantes clínicas da doença^(3, 4). (1) A forma autossómica dominante ou benigna é geralmente diagnosticada na adolescência, no decurso da investigação de uma fractura patológica. As suas principais complicações são as fracturas recorrentes, a deformação dos ossos longos e a osteomielite. É considerada benigna porque em regra não diminui a esperança de vida destes doentes e é assintomática em cerca de metade dos casos. (2) A variante intermédia, de transmissão autossómica recessiva, manifesta-se geralmente na primeira ou segunda década de vida e apresenta uma grande variabilidade clínica. Pode manifestar-se com algumas das complicações da forma maligna⁽⁵⁾ embora em regra a doença tenha um curso mais indolente e um prognóstico melhor. (3) A forma infantil ou maligna, de transmissão autossómica recessiva, é a forma mais grave de osteopetrose. É geralmente diagnosticada no primeiro ano de vida e tem um curso rápido e fatal na ausência de um tratamento eficaz. Cerca de 75% dos casos morrem antes dos 5 anos de idade⁽²⁾ por infecção ou hemorragia.

As características clínicas e as principais complicações da osteopetrose maligna são, na sua maioria, consequência de remodelação óssea deficiente^(2, 3, 6-8).

O estreitamento progressivo dos ostia craneanos está na origem da surdez, da paresia facial e da cegueira, sendo esta uma característica constante e precoce. A atrofia óptica também pode ser secundária ao aumento da pressão intracraniana por obstrução do retorno venoso jugular na base do crânio⁽⁹⁾. Um mecanismo semelhante pode ser uma das causas da hidrocefalia que é comum nestes doentes⁽¹⁰⁾. A pancitopenia surge por estreitamento das cavidades medulares e mielofibrose. Os doentes acabam por depender exclusivamente de fontes de hematopoiese extramedulares, que são principalmente o fígado, o baço, os ossos da base do crânio e as extremidades dos ossos longos^(3, 11). A hepato e a esplenomegalia consequentes conduzem a hiperesplenismo que agrava a pancitopenia.

A maior susceptibilidade às infecções é uma característica da forma infantil de osteopetrose e uma das principais causas de morte⁽³⁾. Está demonstrado que na maioria dos doentes há um defeito na capacidade oxidativa dos leucócitos⁽⁶⁾, situação agravada pela leucopenia que surge com a progressão da doença.

As imagens radiológicas evidenciam as alterações ósseas típicas desta forma de osteopetrose^(3, 10, 12, 13). Há uma hiperdensidade óssea generalizada que é tipicamente mais acentuada na base do crânio e nas arcadas supra-orbitárias («sinal da máscara»). Nos ossos longos há perda da diferenciação corticomedular e alargamento das metáfises. As imagens características de «osso-dentro-

-de-osso» podem ser observadas nos ossos társicos, nas falanges, nos corpos vertebrais e nos ossos ilíacos. O espessamento das placas terminais das vértebras confere-lhes o aspecto típico «em sandwich».

As formas de tratamento propostas para a osteopetrose maligna têm acompanhado a evolução dos conhecimentos acerca da fisiopatologia da doença. No entanto, até à data, o único tratamento curativo é a transplantação de células progenitoras da medula óssea (TMO)^(2, 7, 14, 15). Esta tem bons resultados quando é utilizado um dador HLA-idêntico e aparentemente pode reverter o défice visual se for realizada numa idade muito precoce⁽¹⁵⁾. As outras opções terapêuticas consideradas actualmente são o calcitriol em doses elevadas,^(3, 16) que é um potente estimulador da reabsorção óssea e, mais recentemente e ainda em fase experimental, o interferão gama-1b. Key et al^(6, 7) demonstraram que o interferão gama aumenta a capacidade oxidativa dos leucócitos e estimula a reabsorção óssea osteoclástica nalguns doentes com osteopetrose maligna. Estas formas de tratamento são consideradas como adjuvantes terapêuticos, para estabilizar a doença enquanto se aguarda a TMO ou como uma opção terapêutica para os doentes em que não é possível a TMO⁽⁷⁾.

Apresenta-se um caso clínico típico de osteopetrose maligna diagnosticado aos 2 meses de idade. Descrevem-se as formas de apresentação clínica mais comuns desta patologia. Discutem-se as opções terapêuticas face aos conhecimentos actuais acerca da fisiopatologia da doença, com base numa revisão da literatura recente.

Caso Clínico

S.R.P.P., sexo feminino, raça branca, nascida a 12/02/2000 em Angra do Heroísmo. Primeira e única filha de pais jovens, saudáveis e não consanguíneos (embora ambos naturais dos Açores). Restantes antecedentes familiares irrelevantes. A gestação foi vigiada e decorreu sem incidentes. O parto foi eutócico, às 41 semanas, em meio hospitalar. A criança nasceu com um peso de 3480 g e terá tido choro imediato.

Não tivemos acesso a outros dados relativos ao nascimento ou ao período perinatal para além da informação fornecida pelos pais. Estes referiam, desde os primeiros dias de vida, obstrução nasal e farfalheira persistentes, movimentos oculogiros e nistagmo constantes. Aparentemente a criança não fixava nem seguia com o olhar.

Aos 2 meses de idade, por agravamento da dificuldades respiratória recorreram ao centro hospitalar da sua área de residência. Neste hospital, para além do quadro de infecção respiratória, foi notada palidez cutâneo-mucosa marcada e esplenomegalia e que motivou o internamento para investigação etiológica. Os exames complementares

revelaram anemia normocítica (Hb: 7.3 g/dl, VGM: 92.5 fl), leucocitose (16000 leucócitos/mm³) e trombocitopenia (37500 plaquetas/mm³). O esfregaço de sangue periférico mostrava muitas formas imaturas das séries branca e vermelha. O valor de desidrogenase láctica (LDH) era de 2124 U/L e a fosfatase alcalina (FA) de 550 U/L. As serologias para infecções do grupo TORCHS (toxoplasmose, rubéola, vírus citomegálico, vírus herpes e sífilis) e vírus da imunodeficiência humana (VIH_{1e2}) foram negativas. No período de 15 dias em que permaneceu internada necessitou de 3 transfusões de concentrado de eritrócitos.

Face a este quadro clínico a criança foi transferida para o IPOFG de Lisboa com a suspeita de leucemia aguda. Nesta instituição foi realizado um mielograma por punção medular aspirativa que revelou diseritro e disgranulopoiese e a presença de raros osteoclastos. A imunofenotipagem do sangue medular excluiu infiltração por precursores leucocitários. A biópsia ósteo-medular foi realizada com grande dificuldade técnica, tendo sido notada uma dureza óssea superior ao normal. Na sequência deste exame ocorreu uma hemorragia grave, que apenas se conseguiu controlar ao fim de 18 horas. A radiografia do esqueleto revelou hiperdensidade óssea generalizada. O conjunto dos dados da história, da observação e dos exames complementares fez levantar a suspeita de se tratar de um quadro de osteopetrose infantil, motivo porque foi transferida para a Unidade de Hematologia Pediátrica do nosso hospital.

O exame objectivo à entrada mostrava uma criança com acentuada palidez cutâneo-mucosa, anictérica, polipectica com respiração ruidosa, obstrução nasal e rinorreia anterior mucosa. Macrocefalia (perímetro cefálico no percentil 95, peso e comprimento no percentil 50) com bossas frontais proeminentes, fontanelas anterior e posterior alargadas estando a fontanela anterior abaulada, tensa e pulsátil. Apresentava olhos «em sol poente», com movimentos oculogiros constantes e nistagmo (**Figura 1**). Não fixava o olhar e não reagia a estímulos visuais. Reagia a estímulos auditivos localizando sons. O abdómen era globoso com hepatomegalia de 7 cm e esplenomegalia dem 3 cm, de consistência moderada e superfície lisa.

Dos exames complementares realizados durante o período em que permaneceu internada na nossa Unidade salientam-se: anemia macrocítica (Hb: 5.9-11 g/dl, VGM: 77-97.5 fl); reticulocitose (reticulocitos: 2.9-8.5%); leucocitos normais-aumentados (17400-6200/mm³); trombocitopenia (31000-81500 plaq./mm³); esfregaço de sangue periférico com muitas formas imaturas das séries branca e vermelha e células em gota; tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial activada sempre aumentados, com fibrinogénio diminuído; LDH, FA e paratormona (PTH) séricas persistentemente elevadas (LDH: 660-1330 U/L, FA: 446-647 U/L e PTH: 107 pg/ml); hipocalcemia

e hipofosfatemia mantidas (cálcio: 1.9-2.3 mmol/L e fósforo: 0.7-0.9 mmol/L). A capacidade oxidativa e fagocitária dos neutrófilos estava diminuída.



FIG. 1 – S.R.P.P. com 3 meses de idade. São evidentes a macrocefalia com bossas frontais proeminentes e os olhos «em sol poente».

As radiografias ósseas revelaram hiperdensidade óssea generalizada, muito acentuada ao nível da base do crânio, das arcadas supra-orbitárias (**Fig. 2**) e das extremidades (**Fig. 3**). As vértebras apresentavam imagens de «osso-dentro-de-osso» e «em sandwich» (**Fig. 4**). A tomografia axial computadorizada crânio-encefálica evidenciou hidrocefalia com sistema ventricular permeável e esclerose dos constituintes ósseos da base do crânio.

O exame dos fundos oculares confirmou a existência de atrofia óptica bilateral. A avaliação audiométrica foi inconclusiva. Para além de uma discreta hipotonia generalizada e tendo em consideração o défice visual grave, a criança apresentava um desenvolvimento psicomotor adequado à idade.

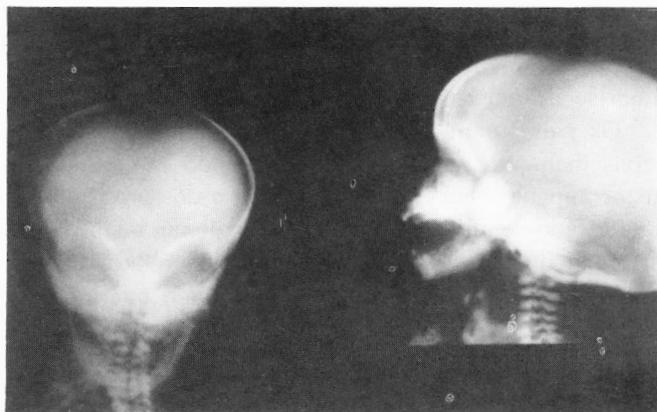


FIG. 2 – Radiografias de crânio da doente. Note-se a hiperdensidade dos constituintes ósseos de toda a base do crânio, poupando a mandíbula, e das arcadas supra-orbitárias («sinal da máscara»).

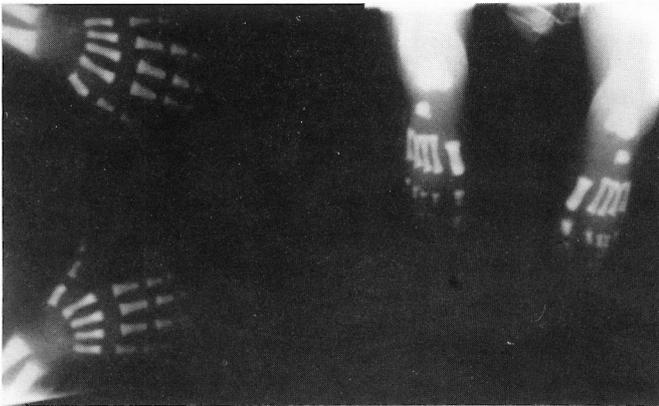


FIG. 3 – Hiperdensidade notória das extremidades dos membros superiores e inferiores. Em alguns ossos são evidentes as imagens de «osso-dentro-de-osso».



FIG. 4 – Radiografia de esqueleto (perfil). Nos corpos vertebrais são visíveis as imagens típicas de «osso-dentro-de-osso» (coluna dorsal) e o aspecto «em sandwish» de algumas vértebras dorsais e lombares, por espessamento das placas terminais.

O conjunto dos dados da história e dos resultados dos exames complementares realizados permitiu-nos concluir tratar-se de um caso grave de osteopetrose maligna.

Os pais foram encaminhados para uma consulta de aconselhamento genético e foi realizado um estudo de histocompatibilidade HLA da criança e dos progenitores. Este estudo demonstrou a inexistência de um dador HLA-*idêntico* quer nos progenitores quer em relação a possíveis dadores não-familiares de um banco internacional de dadores para transplantação de medula óssea ou de sangue de cordão.

Perante a gravidade do quadro clínico e de acordo com os dados recentes da literatura decidimos iniciar terapêutica com calcitriol em doses elevadas (1,5 g/kg/dia, e.v.) e interferão gama-1b (1,5 g/kg/dose, 3 x/semana, s.c.). Os aportes diários de cálcio foram restringidos para

400 mg/dia. Constatámos uma ligeira melhoria dos valores da calcemia, sem alteração nos valores da fosfatemia ou da fosfatase alcalina. Não ocorreram efeitos secundários relevantes. A terapêutica de suporte incluiu o tratamento adequado das intercorrências infecciosas e o suporte transfusional criterioso.

Durante o período de 1,5 meses em que permaneceu internada na nossa Unidade ocorreram um episódio de infecção respiratória baixa e dois de bacteriemia. Houve necessidade de efectuar 4 transfusões de concentrado de eritrócitos.

Posteriormente a criança foi transferida para o hospital da sua área de residência com a indicação de manter a terapêutica instituída. Veio a falecer 18 dias depois, com 5 meses, na sequência de um processo infeccioso.

Discussão

A osteopetrose maligna é uma doença rara com uma incidência estimada em cerca de um caso para cada 300 000 nascimentos, na maioria dos países ⁽²⁾. Embora não tenhamos dados referentes ao nosso país, no Serviço de Pediatria do Hospital de Santa Maria este é o quarto caso desde 1974.

Apesar da sua raridade e da considerável heterogeneidade clínica, referida aliás em todas as variantes da osteopetrose ^(2, 17) as formas de apresentação clínica mais comuns encontram-se bem descritas na literatura ^(3, 8). Geralmente a doença é descoberta na sequência da investigação de dor ou incapacidade em mobilizar um membro ou por infecções respiratórias de repetição associadas a atraso de crescimento. São também relativamente frequentes as situações em que a investigação é desencadeada pela detecção de dismorfias crânio-faciais, de défice visual ou auditivo ou de palidez cutâneo-mucosa associada a hepatoesplenomegalia.

Os dados do exame objectivo e as alterações hematológicas e bioquímicas embora sejam característicos no seu conjunto não são específicos desta patologia e podem, como vimos, levantar a suspeita de outras doenças. A necessidade da realização de uma biópsia ósteo-medular com finalidade diagnóstica é um ponto controverso. Para alguns autores ^(6, 15) esta parece ser essencial para o diagnóstico. Para outros, o diagnóstico de osteopetrose é fundamentalmente radiológico, ^(1, 3, 18) já que as imagens radiográficas são específicas desta patologia e estão invariavelmente presentes. Shapiro ⁽³⁾ considera que a biópsia ósteo-medular é útil apenas para avaliar a gravidade da doença e a resposta à terapêutica. Refere que este exame acarreta riscos consideráveis de hemorragia e de infecção nestes doentes devendo ser realizado com extrema cautela. O mesmo autor encontrou uma relação entre o nú-

mero de osteoclastos medulares e a gravidade da doença, sendo aparentemente mais grave nos doentes com uma medula hiperosteoclástica.

No caso clínico descrito a forma de apresentação foi uma das mais frequentes e a doente apresentava as principais características clínicas da osteopetrose maligna. O desconhecimento desta patologia, que é perfeitamente aceitável face à sua raridade, poderá ter sido a causa da não valorização inicial destes dados.

A etiologia desta forma de osteopetrose permanece desconhecida e é provável que só venha a ser completamente esclarecida quando for descoberta a alteração genética responsável pela doença. O primeiro passo foi dado recentemente com a localização do gene responsável por esta variante no braço longo do cromossoma 11⁽⁴⁾.

Conhecem-se no entanto alguns dados sobre a fisiopatologia da doença, embora nesta área também se tenha encontrado uma grande heterogeneidade metabólica e histológica^(3, 18). O principal defeito parece residir na diferenciação e/ou na função dos osteoclastos^(1-3, 18). Estas células podem estar presentes em número normal ou aumentado mas foi demonstrado que apresentam várias anomalias estruturais^(1, 18) aparentemente responsáveis pela sua disfunção. Os mesmos autores sugeriram que uma actividade deficiente dos osteoblastos também poderá contribuir para a patogénese da doença. É possível que o defeito primordial tenha origem nas células progenitoras da medula óssea^(2, 18) o que explicaria os bons resultados obtidos com a TMO.

O metabolismo ósseo ainda não está completamente esclarecido. Sabe-se que os níveis séricos de cálcio, fósforo e fosfatase alcalina podem estar normais numa fase inicial da doença. O surgimento de hipocalcémia parece indicar a instalação de raquitismo, que é frequente nesta variante⁽³⁾. Os níveis de vitamina D podem estar normais ou aumentados⁽¹⁸⁾ mas há uma resistência à acção desta vitamina⁽¹⁶⁾. Aparentemente na osteopetrose o fósforo regula a concentração de vitamina D circulante, tal como nos indivíduos normais⁽¹⁸⁾. O hiperparatiroidismo secundário é um achado comum e nalguns casos há resistência do osso à paratormona⁽¹⁸⁾.

A variabilidade encontrada nas alterações metabólicas e histológicas destes doentes pode explicar as diferentes respostas aos vários tipos de tratamento, incluindo a TMO e, por outro lado, pode significar a existência de mais de uma forma de osteopetrose maligna.

O conhecimento de que apenas em cerca de 40% dos casos de osteopetrose⁽⁷⁾ é possível encontrar um dador HLA-compatível e que alguns doentes não respondem à TMO tem sido o principal motivador da procura de alternativas terapêuticas^(6, 7, 16).

O calcitriol foi experimentado na osteopetrose por Key et al⁽¹⁶⁾ por ser um potente estimulador da reabsorção

óssea. Estes autores demonstraram que o calcitriol em doses elevadas pode estimular a reabsorção óssea e retardar a progressão da doença. No entanto constatou-se posteriormente que apenas cerca de 25% dos doentes respondem a esta terapêutica e uma grande percentagem destes tende a tornar-se refractária ao calcitriol com a continuação do tratamento^(5, 7).

Mais recentemente, e ainda em fase experimental, está a ser usado o interferon gama-1b (IFN)^(6, 7) isolado ou em associação com outras terapêuticas. A base para a sua utilização foi o conhecimento de que o IFN induz um aumento da produção de superóxido nos leucócitos de doentes com doença granulomatosa crónica. Key et al⁽⁶⁾ comprovaram o mesmo efeito nos doentes com osteopetrose maligna que apresentavam uma diminuição da capacidade oxidativa leucocitária. Demonstraram também que o IFN tem a capacidade de estimular a reabsorção óssea por aumento da actividade osteoclástica, conduzindo à normalização da calcémia e dos valores de PTH. Aparentemente o tratamento contínuo e prolongado com IFN provoca uma melhoria dos valores hematológicos (pelo alargamento dos espaços medulares) e uma diminuição da frequência e gravidade das infecções, praticamente sem efeitos secundários importantes.

No caso da nossa doente face à gravidade da doença e à ausência de um dador compatível pareceu-nos lícito recorrer a estas duas formas de tratamento numa tentativa de estabilizar a doença, apesar de uma delas se encontrar ainda em fase experimental.

O facto da criança ter falecido noutra hospital e apenas 6 semanas após o início do tratamento com IFN retirou-nos a possibilidade de avaliar qualquer possível efeito desta terapêutica.

Conclusão

A osteopetrose maligna é uma doença óssea hereditária, rara, de etiologia desconhecida com um curso rápido e invariavelmente fatal nos primeiros anos de vida na ausência de tratamento eficaz. Grande parte das alterações características da doença estão presentes desde o nascimento. O seu conhecimento e a pronta identificação da doença podem possibilitar a antecipação e o tratamento correcto e atempado de algumas das complicações mais importantes como a hemorragia e a infecção.

Actualmente o único tratamento definitivo é a transplantação de células progenitoras da medula óssea. Quando esta não é possível existem outras opções terapêuticas que podem estabilizar a doença como o calcitriol em doses elevadas e, possivelmente, o interferon gama-1b, ainda em fase experimental.

Agradecimentos:

Os autores agradecem à Prof.^a Doutora Heloísa Santos, do Serviço de Genética Médica e ao Dr. Aguinaldo Cabral, da Unidade de Doenças Neurometabólicas do Hospital de Santa Maria, a colaboração prestada.

Bibliografia

1. Teti A, Migliaccio S, Taranta A, Bernardini S, De Rossi G, Luciani M et al. Mechanisms of osteoclast dysfunction in human osteopetrosis: abnormal osteoclastogenesis and lack of osteoclast-specific adhesion structures. *J Bone Miner Res* 1999; 14(12): 2107-17.
2. Fasth A, Porras O. Human malignant osteopetrosis: pathophysiology, management and the role of the bone marrow transplantation. *Pediatr Transplant* 1999; 3 Suppl 1: 102-7.
3. Shapiro F. Osteopetrosis. Current clinical considerations. *Clin Orthop* 1993; (294): 34-44.
4. Heaney C, Shalev H, Elbedour K, Carmi R, Staack J, Sheffield VC et al. Human autosomal recessive osteopetrosis maps to 11q13, a position predicted by comparative mapping of the murine osteoclerosis (*oc*) mutation. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 1407-10.
5. Bejaouri M, Baraquet M, Lakhoura R, Mezni F, Hammou Jeddi A, Kamoun A et al. La forme récessive de l'osteopétrose. Individualisation d'une forme de gravité intermédiaire. *Arch Fr Pediatr* 1992; 49(7): 627-31.
6. Key LL Jr, Ries WL, Rodriguiz RM, Hatcher HC. Recombinant human interferon gama therapy for osteopetrosis. *J Pediatr* 1992; 121(1): 119-24.
7. Key LL Jr, Rodriguiz RM, Willi SM, Wright NM, Eyre DR, Cure JK et al. Long-term treatment of osteopetrosis with recombinant human interferon gama. *N Engl J Med* 1995; 332(24): 1594-9.
8. Guerritsen EJ, Vossen JM, Loo IHv, Hermans J, Helfrich MH, Griscelli C et al. Autosomal recessive osteopetrosis: variability of findings at diagnosis and during the natural course. *Pediatrics* 1994; 93: 247-53.
9. Siatkowski RM, Vilar NF, Sternau L, Coin CG. Blindness from bad bones. *Surv Ophthalmol* 1999; 43(6): 487-90.
10. Elster AD, Theros EG, Key LL, Chen MY. Cranial imaging in autosomal recessive osteopetrosis. Part II. Skull base and brain. *Radiology* 1992; 183(1): 137-44.
11. Elster AD, Theros EG, Key LL, Stanton C. Autosomal recessive osteopetrosis: bone marrow imaging. *Radiology* 1992; 182(2): 507-14.
12. Elster AD, Theros EG, Key LL, Chen MY. Cranial imaging in autosomal recessive osteopetrosis. Part I. Facial bones and calvarium. *Radiology* 1992; 183(1): 129-35.
13. Yavuz H, Caliskan O, Arslan A, Koc H, Wood BP. Radiological case of the month. Autosomal recessive osteopetrosis. *Am J Dis Child* 1992; 146(11): 1309-10.
14. Gerritsen EJ, Vossen JM, Fasth A, Friedrich W, Morgan G, Padmos A et al. Bone marrow transplantation for autosomal recessive osteopetrosis. A report from the Working Party on Inborn Errors of the European Bone Marrow Transplantation Group. *J Pediatr* 1994; 125 (6 Pt 1): 896-902.
15. Solh H, Da Cunha AM, Giri N, Padmos A, Spence D, Clink H et al. Bone marrow transplantation for infantile malignant osteopetrosis. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995; 17(4): 350-5.
16. Key LL, Carnes D, Cole S, Holtrop M, Bar-Shavit Z, Shapiro F et al. Treatment of congenital osteopetrosis with high-dose calcitriol. *N Engl J Med* 1984; 310: 409-15.
17. Bénichou OD, Laredo JD, De Vernejoul MC. Type II autosomal dominant osteopetrosis (Albers-Schonberg Disease): clinical and radiological manifestations in 42 patients. *Bone* 2000; 26(1): 87-93.
18. Cournot G, Trubert-Thil CL, Petrovic M, Boyle A, Girault D, Fischer A et al. Mineral metabolism in infants with malignant osteopetrosis: heterogeneity in plasma 1,25-dihydroxyvitamin D levels and bone histology. *J Bone Miner Res* 1992; 7(1): 1-10.