

Presentación de casos

HEMIHIPERTROFIA CORPORAL Y DISPLASIA OSEA FIBROSA: COEXISTENCIAS DE MOSAICISMOS

Se describe un individuo con displasia fibrosa poliostótica sin alteraciones de pigmentación cutánea ni hiperfunción hormonal y una hemihipertrofia corporal completa ipsilateral. Los focos de displasia fibrosa en el miembro superior derecho fueron descubiertos con radiografías y gammagrafía corporal con ^{99}Tcm . La biopsia ósea de un área afectada en cubito derecho mostró cambios histopatológicos característicos de reemplazo del tejido óseo normal por colágeno tipo III. Es poco usual la presentación de displasia fibrosa poliostótica sin las otras manifestaciones del síndrome de McCune-Albright. Según nuestro conocimiento, aún no se ha reportado en la literatura médica la coexistencia de displasia fibrosa poliostótica con hemihipertrofia corporal completa ipsilateral. Se discute la ocurrencia de dos patologías de carácter esporádico.

INTRODUCCION

La displasia ósea fibrosa fue descrita inicialmente como parte del síndrome compuesto por osteítis fibrosa diseminada, áreas de pigmentación de la piel, pubertad precoz y alteraciones endocrinas por McCune en 1936 (1) y Albright en 1937 (2). Actualmente se define en forma más general por la presencia de áreas de tejido óseo con reemplazo irregular de tejido fibroso conducente a deformaciones y a fracturas patológicas (3). Se reconocen varias formas clínicas (4): síndrome de McCune-Albright. Displasia fibrosa poliostótica, pigmentación cutánea y endocrinopatía múltiple; variante monostótica: compromete cualquier hueso y raramente se presenta endocrinopatía; variante poliostótica: compromete varios huesos y en 50% de las mujeres se acompaña de pigmentación cutánea y precocidad sexual.

Pueden estar además asociadas a otras enfermedades óseas, osteomalacia por ejemplo o a enfermedades no óseas. La etiología es desconocida y la mayoría de casos se presenta en forma esporádica dentro de una familia (5). Se ha identificado una mutación en el gen que codifica la subunidad α de la proteína g estimuladora de la adenilciclase en el síndrome de McCune-Albright (6). La mutación somática de este gen durante la embriogénesis temprana resultaría en una población mosaico de tejidos normales y tejidos con la mutación que explicarían las manifestaciones clínicas de la enfermedad (7).

La hemihipertrofia completa la mayoría de veces es de etiología desconocida o idiopática. Hay revisiones que ponen de manifiesto su presentación asociada a otras enfermedades en forma no causal (8). En otros informes se ha sugerido una etiología por *shunt* arteriovenoso (9), alteración en la innervación periférica (10), malformaciones linfangiomatosas o vasculares (11). Hay también un caso de madre e hijo afectados sugiriendo al menos agregación familiar (12).

Se describe una paciente con la forma poliostótica, sin precocidad sexual ni pigmentación cutánea, con hemihipertrofia derecha. En los informes de casuística de displasias esqueléticas en diferentes instituciones de Colombia no hay un caso similar (13, 14), aunque la hipertrofia completa de un hemicuerpo ya ha sido descrita asociada a enfermedad de Thiemann (15), a artritis reumatoidea y síndrome convulsivo (16). La presentación de este caso permite anexar la displasia fibrosa del hueso a la lista (17) total de las enfermedades asociadas a hemihipertrofia corporal que el clínico debe tener presente.

Presentación del caso

Paciente de 24 años de edad, sexo femenino, GoPoAo, remitida para valoración genética por presentar displasia esquelética de origen metabólico, posiblemente displasia fibrosa. La consulta fue por desviación a la columna. Después del examen clínico, radiografías y pruebas de escoliosis y Farril, se diagnosticó una escoliosis toracolumbar izquierda leve, idiopática, y acortamiento de 5 cm del miembro inferior izquierdo. Se prescribió un realce ortopédico de dicha extremidad y plan de fisioterapia para fortalecer músculos paraespinales, abdominales y mejorar postura. 18 meses después comenzó a referir dolor en miembro superior derecho y traquidos ocasionales en el codo derecho. Las radiografías mostraron cambios en la morfología ósea compatibles con displasia fibrosa. Con bloqueo regional se tomó biopsia ósea (cortical y esponjosa) a través de ventana ovoide en el tercio proximal del cúbito derecho. Los estudios histológicos confirmaron la presunción diagnóstica de displasia fibrosa. Pocos días después tropezó y cayó accidentalmente desde su propia altura sobre la extremidad superior derecha sufriendo fractura con mínimo desplazamiento en el cubito, en el sitio de la biopsia (justo donde se había hecho la ventana). Se trató la fractura mediante inmovilización con férula posterior de yeso por cuatro semanas, evolucionando satisfactoriamente de su lesión traumática.

La historia familiar fue negativa, no hay consanguinidad ni casos previos. Es producto del segundo embarazo de madre G_4P_4AO . Su desarrollo sicomotor fue normal, menarquia a los 13 años, telarquia a los 12 años y ciclos normales de 29×4 .

Al examen físico se encontró mujer de aspecto general sano, y una evidente asimetría por aparente acortamiento del lado izquierdo. Talla 155 cm, peso 49, envergadura 156 cm, antebrazo derecho 23,5 cm, antebrazo izquierdo 22,5 cm, mano derecha 17,6 cm y mano izquierda 16,3 cm. La pierna izquierda es normal pero un cm más corta respecto a la derecha. Escoliosis lumbar levoconvexa importante. Los patrones de dermatoglifos son "en espiral" en los cinco dedos de la mano derecha. No hubo más alteraciones fenotípicas por ejemplo, no se encontró ninguna evidencia de endocrinopatía ni alteraciones en la pigmentación cutánea.



Figura 1. Radiografía de cubito y radio derechos mostrando alteraciones en la tabulación y zonas radiolúcidas confluentes.

Exámenes de laboratorio y estudio hormonal: los exámenes de laboratorio mostraron resultados normales en los parámetros hematológicos, glucosa, creatinina, urea, fosfatasa alcalina, calcio y fósforo. Los estudios de endocrinología fueron normales para hormona de crecimiento, prolactina, cortisol, LH, FSH, T3 y TSH.

Exámenes de cariotipo y metabolitos en orina: se practicaron exámenes de detección de mucopolisacáridos, aminoácidos y oligosacáridos en orina, con resultados negativos. El estudio citogenético practicado para bandas R por técnicas de alta resolución mostró un cariotipo 46.XX normal.

Estudio radiográfico y gammagrafía ósea total: Las radiografías de codo, manos comparativas y miembros superiores mostraron alteraciones en la tubulación y zonas radiolúcidas confluentes (Figura 1). Adelgazamiento cortical y ensanchamiento diafisario distal y metafisiario en húmero (Figura 2). La prueba de Farrill demostró diferencia de 5 mm en los segmentos femorales y tibiales. La gammagrafía ósea corporal (MDP-99Tcm) mostró hipercaptación intensa en la mitad distal del húmero derecho y el tercio proximal del radio, compromiso variable de tercero, cuarto y quinto metacarpianos y sus correspondientes dígitos. Depósito del medio en la articulación escapulo humeral derecha.

Estudio histopatológico: la histología con coloración tricrómica de Masson, en biopsia de cúbito derecho mostró tejido fibroso (colágeno III) reemplazando el tejido óseo.

La asimetría corporal fue el rasgo fenotípico fundamental con escoliosis levoconvexa compensatoria. La somatometría demostró una hemihipertrofia derecha comprobada radiológicamente y manifiesta desde la cara hasta los miembros inferiores. El antecedente de fractura por pequeño trauma en húmero derecho orientó el estudio radiográfico y la



Figura 2. Radiografías de húmero. En el derecho, áreas radiolúcidas de distribución diafiso-metafisiaria, adelgazamiento cortical y alteraciones en la tubulación. Izquierdo normal.

posibilidad diagnóstica de displasia fibrosa, que fue corroborada por la gammagrafía ósea con MDP-99Tcm. Se planteó el estudio diferencial entre síndrome de McCune-Albright y displasia fibrosa poliostótica con la particularidad de presentación clínica sin precocidad sexual ni pigmentación.

Los estudios hormonales descartaron patología endocrinológica y la histología confirmó el reemplazo fibroso del tejido óseo. Se diagnosticó displasia fibrosa poliostótica. Actualmente la paciente está bajo tratamiento con colchicina.

DISCUSION

La consolidación normal de la fractura demuestra que en la displasia fibrosa poliostótica no hay alteración de los mecanismos fisiológicos de la reparación ósea, aunque sí los hay en los de control de la morfología y en los de equilibrio de osteogénesis osteoclástica.

Es la primera vez que se informa un caso de displasia fibrosa poliostótica asociada a síndrome de hemihipertrofia ipsilateral. La hipertrofia derecha se presentó en todo el hemicuerpo con presencia de focos de displasia fibrosa del

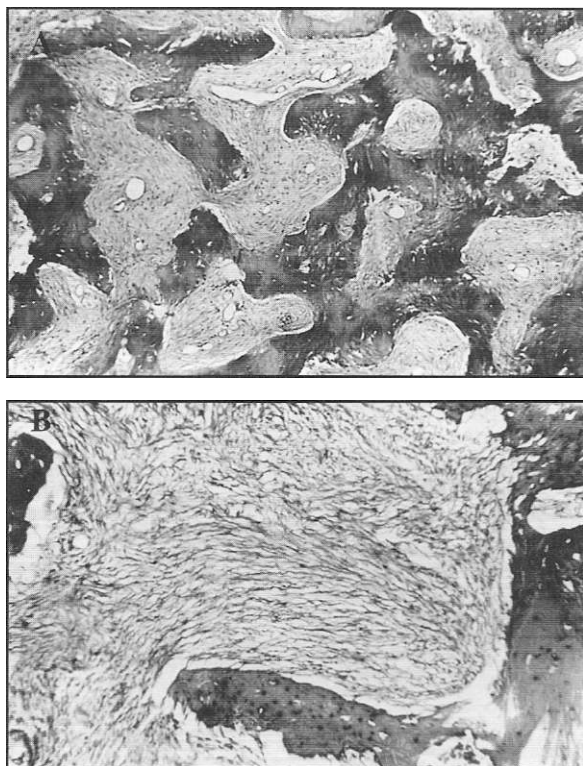


Figura 3. Biopsia ósea de área afectada de cubito derecho. Reemplazo del tejido óseo normal por fibras de colágeno tipo III. Coloración tricrómica de Masson. A) Aumento 10x. B) Aumento 40x.

hueso únicamente en miembros superiores. Es un síndrome de hemihipertrofia verdadera puesto que la displasia fibrosa poliostótica no es un desorden generalizado del crecimiento óseo ni se encontraron focos de displasia en los huesos de miembros inferiores para explicar el sobrecrecimiento. No se puede establecer una relación causal entre la displasia y la hemihipertrofia que fue completa, homogénea en todos los segmentos y con un patrón inusual de dermatoglifos en la mano correspondiente. Se trata entonces de dos enfermedades de ocurrencia esporádica consideradas individualmente, pero en esta paciente confluyen aparentemente sin relación causal.

La displasia fibrosa poliostótica tiene su origen posiblemente en una mutación en el gen que codifica la subunidad alfa de la proteína G durante la embriogénesis temprana resultando en una población mosaico (7). En síndromes de ocurrencia esporádica y en los cuales hay hemihipertrofia, una posible explicación es la acción de un gen letal sobreviviendo por mosaicismo (18). Según esta hipótesis las células portando la mutación en el cigoto sólo pueden sobrevivir en un estado de mosaico en estrecha proximidad a células normales. La coexistencia de estas dos enfermedades implicaría

que hay poblaciones mosaico para cada una de ellas en el mismo tejido. Su interacción deberá esclarecerse.

SUMMARY

The case of a 24 year-old woman with Polyostotic Fibrous Dysplasia, without neither cafe-au-lait spots nor endocrine hyperfunction, and a complete ipsilateral hemihypertrophy is reported. The presentation of isolated Polyostotic Fibrous Dysplasia without the other findings of McCune-Albright Syndrome is unusual. To the authors knowledge body hemihypertrophy associated to Polyostotic Fibrous Dysplasia in bones of the same body side has not been described in the literature. The co-occurrence of two sporadic pathologies is discussed.

AGRADECIMIENTOS

Al doctor Gerzain Rodríguez, del Laboratorio de Patología del Instituto Nacional de Salud, por los estudios de histología de la biopsia ósea. A la doctora María Isabel Castillo Valencia del Laboratorio de Endocrinología del Hospital Militar Central, por los estudios hormonales.

Antonio Bermúdez
Oswaldo Lazala
Antonio Iglesias

REFERENCIAS

- McCune DJ. Osteitis fibrosa cística. *Am J Dis Child* 1936; 52: 745.
- Albright F, et al. Syndrome characterized by osteitis fibrosa disseminata, areas of pigmentation and endocrine dysfunction, with precocious puberty in females. Report of five cases, *N Eng J Med* 1937; 216: 727-730.
- Wynne-Davies R, Hall CM, Apley AG. Atlas of Skeletal dysplasias. Churchill Livingstone. 1985: 557.
- Iglesias A, Vázquez J. Enfermedades metabólicas del hueso. Instituto Nacional de Salud 1992; (II): 555-559.
- Jones KL. Smith's Recognizable patterns of human malformation. Philadelphia W.B. Saunders Company 1988: 454.
- Schwindinger WF, Francomano CA, Levine MA. Identification of a mutation in the gene encoding the alpha subunit of the stimulatory G protein of adenylcyclase in McCune-Albright syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 11: 5152-5156.
- Weinstein LS, Shenker A, Bejman PV. Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. *N Engl J Med* 1991; 24: 1688-1695.
- Geormaneanu M, Iagaru N, Popescu-Niclosanu S. Congenital hemihypertrophy. Tendency to association with other abnormalities and/or tumors. *Morphol Embryol Bucur* 1983; 1: 39-45.
- Hidano A, Arai Y. Congenital hemihypertrophy associated with cutaneous pigmento-vascular, cerebral, visceral and bone abnormalities. *Ann Dermatol Venereol* 1987; 5: 665-669.
- Dietz FR. Effect of peripheral nerve on limb development. *J Orthop Res* 1987; 4: 576-585.
- Levine C. The imaging of body asymmetry and hemihypertrophy. *Crit Rev Diagn Imaging* 1990; 1: 1-80.
- Stoll C, Alembik Y, Steib JP. Twelve cases with hemihypertrophy: etiology and follow up. *Genetic Couns.* 1993; 2: 119-126.
- Iglesias A, Caiaffa H, Sánchez M. Displasia fibrosa monostótica craneofacial: Informe de 12 casos. *Salud Uninorte* 1986; 3: 177-190.
- Giraldo A, Bermúdez A, Ostos H. Análisis retrospectivo de la consulta de genética en el Instituto Nacional de Salud. Memorias del VII Congreso Latinoamericano de Genética. Habana. Cuba 1987: 64.

15. **Iglesias A, Chalem F, Hernández C.** Hemihipertrofia corporal. Informe de dos casos. *Acta Med Colomb* 1980; **2**: 407-412.
 16. **Restrepo JF, Rondón F, Peña M.** Hemihipertrofia corporal asociada a artritis reumatoidea y síndrome convulsivo crónico. *Acta Med Colomb* 1991; **1**:45-48.
 17. **Levine C.** The imaging of body asymmetry and hemihypertrophy. *Crit Rev Diagn Imaging* 1990; **1**: 1-80.
 18. **Happle R.** Lethal genes surviving by mosaicism: a possible explanation for sporadic birth defects involving the skin. *J Am Acad Dermatol* 1987; **4**: 899-906.
-
- Dr. Antonio J. Bermúdez Fernández MD. MsC.: Instituto Nacional de Salud, Jefe Grupo de Genética; Dr. Oswaldo Lazala MD.: Ortopedista. Hospital San Juan de Dios, Departamento de Ortopedia; Dr. Antonio Iglesias Gamarra MD.: Internista, Reumatólogo, Instituto Nacional de Salud, Director.
-