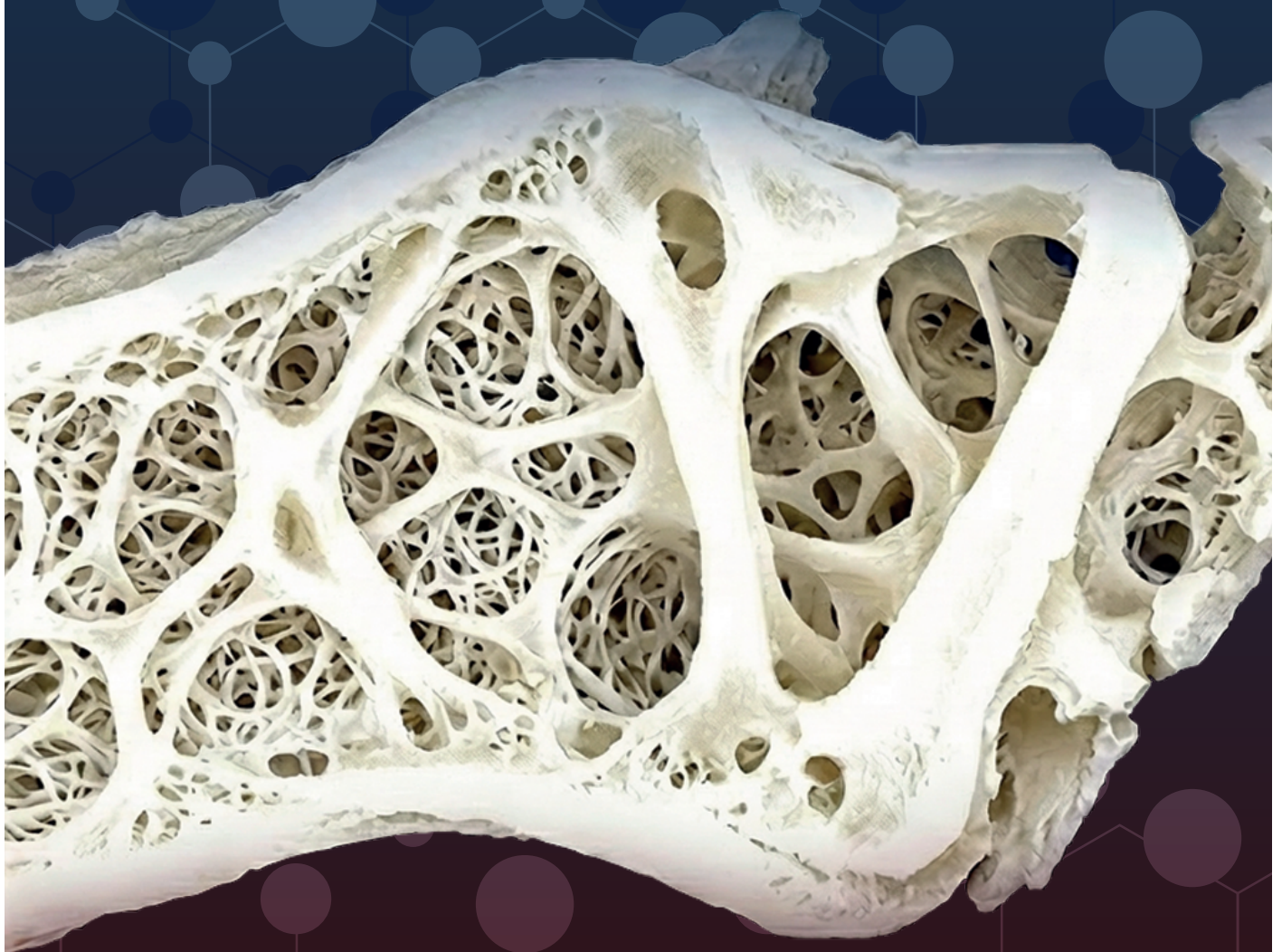


ENFERMEDADES ESCLEROSANTES ÓSEAS

Dr. Antonio Iglesias Gamarra



Con la colaboración de: Dr. Oswaldo Lazalla Vargas | | Dr. Rudolph Martínez deHoyos.

ENFERMEDADES
ESCLEROSANTE ÓSEAS

Dr. Antonio Iglesias-Gamarra

Dr. Rudolf Martínez. Dr. Oswaldo Lazalla Vargas

Barranquilla, 2026

ENFERMEDADES ESCLEROSANTE ÓSEAS:

© 2026, Dr. © 2026, Dr. Antonio Iglesias-Gamarra,

Colaboradores: Dr. Oswaldo Lazalla Vargas, Dr. Rudolf Martínez.

Diseño editorial y diagramación: Leidy Vega / Tecnosalud Internacional S.A.S.

cubierta: Leidy Vega / Tecnosalud Internacional S.A.S.

Todos los derechos reservados. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada en sistema recuperable o transmitida en forma alguna o por ningún medio, electrónico, mecánico, fotocopia, grabación u otros, sin el permiso previo y por escrito de los titulares del copyright, de conformidad con la Ley **23 de 1982** y demás normas vigentes sobre derechos de autor en Colombia.

Advertencia médica: La medicina es una ciencia en constante evolución. A medida que la investigación y la experiencia clínica amplían nuestros conocimientos, son necesarios cambios en los tratamientos y la farmacoterapia. Los autores y editores de esta obra han verificado exhaustivamente la información con fuentes confiables para asegurarse de que esta sea completa y acorde con los estándares aceptados en el momento de la publicación. Sin embargo, en vista de la posibilidad de un error humano o de cambios en las ciencias médicas, ni los autores, ni los editores, ni cualquier otra parte implicada en la preparación o publicación de este trabajo, garantizan que la totalidad de la información aquí contenida sea exacta o completa, y no se responsabilizan por errores, omisiones o por los resultados obtenidos del uso de esta información. Se aconseja a los lectores confirmar la información contenida aquí con otras fuentes. Por ejemplo, y en particular, se recomienda a los lectores revisar el prospecto de cada fármaco que planean administrar para cerciorarse de que la información contenida en este libro sea correcta y que no se hayan producido cambios en las dosis sugeridas o en las contraindicaciones para su administración. Esta recomendación cobra especial importancia con relación a fármacos nuevos o de uso infrecuente.

Impreso en Colombia / Printed in Colombia

DEDICATORIA

Mi fuente y musa, quien me ha inspirado por más de 50 años, ha sido mi esposa Jannett Rodríguez de Iglesias. Ella no escatima en detalles para que todo lo que realizo sea de excelente calidad. Quiero agradecerle su paciencia y los espacios que tomé para poder dedicarme durante los últimos 8 años a escribir este libro. Nunca dejaré de agradecerle su comprensión y apoyo. Gracias por estar presente en mi sueño de escribir esta obra, sobre las enfermedades metabólicas óseas, en las que llevo más de 20 años recopilando información para poder terminarla. Ella estuvo presente durante estos últimos 8 largos años sin que yo tuviese una queja; por ello, le dedico este compendio en agradecimiento a su gran colaboración. Comencé en 1979, como residente de reumatología en la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia, hasta el año 2026.

Mis otras fuentes, que son el motor de mi vida son mis tres hijos, Melissa, Tania Jannett y Antonio Hernando Iglesias Rodríguez, quienes me colaboraron en algunos capítulos y en la consecución de varios artículos. A mis nietos, Galena del Risco Iglesias, Isaac Iglesias Tascon, Alice Jeanne Isobel Iglesias Beriou, Sienna Angelene Sioux Iglesias Kurowski, Chenoa Rose Lynne Iglesias Kurowski, y mi bisnieta Isabela María Iglesias; quienes con su alegría y el amor que nos dispensan, nos permite vivir, pensar y escribir esta obra, que cuando sean grandes, reconozcan a su abuelo, que siempre los tenía presente.

Ellos son mis diferentes Musas y mi fortaleza para continuar escribiendo sobre la historia de las enfermedades esclerosantes óseas.

Antonio Iglesias Gamarra.

CONTENIDO

Dedicatoria	6
Presentación del libro	12
Agradecimiento	15
Historia-i	21
Historia-ii	27
Antonio iglesias gamarra m.D.	27
Lexicografía	30
Análisis etimológico y evolutivo de términos médicos:	31
Masa ósea y enfermedades esclerosantes u osteocondensantes:	33
Otros factores relacionados con el aumento de la masa ósea	36
Nosología de las enfermedades osteocondensantes y esclerosante	40
Genética de las enfermedades esclerosantes u osteocondensante	54
Clasificación y patogenia de las enfermedades	63
Biomarcadores óseos en enfermedades osteoesclerosantes y osteocondensantes	78
Fisiología y metabolismo del hueso.....	81
Epidemiología de las enfermedades osteocondensantes	98
Cirugía de las enfermedades osteocondensantes	128
Tratamiento quirúrgico de las enfermedades esclerosante u osteocondensante	135
Hiperfosfatasa	138
Hipofosfatasa	151
Osteopetrosis	156
Picnodisostosis a través de la vida de: henri marie	175
Picnodisostosis	179
Osteopatía estriada con esclerosis craneal (oeec)	188

Enfermedad de Ribbing (esclerosis diafisaria múltiple)	197
Enfermedad de Pyle (displasia metafisaria)	201
Esclerosteosis (enfermedad de Truswell-Hansen)	206
Síndrome de Melnick-Needles	212
Displasias óculo-dento-óseas	215
Distrofia ósea mixta no esclerosante. ..	218
Displasias Craneodiafisarias (Enfermedad De Camurati-Engelmann)	228
Enfermedad de Camurati-Engelmann: una perspectiva clínica multidisciplinaria. parte ii	234
Osteoesclerosis axiales.....	243
Paquidermoperiostosis	252
Fluorosis ósea	258
Historia y consideraciones nosológicas de la hiperostosis endosteal	264
Síndrome de Worth (hiperostosis endóstica autosómica	266
Enfermedad de Worth-Wollin	281
Enfermedad de Van Buchem.....	283
Hiperostosis cortical generalizada.....	288
Osteomesopiconosis: una revisión exhaustiva de	300
Enfermedad de Paget ósea	317
Enfermedad de Paget del hueso (E.O.P: enfermedad ósea de Paget)	320
Enfermedad de Paget autóctona colombiana	351
Disosteoescclerosis.....	358
Leontiasis ósea: etiología, diagnóstico y manejo	362
Peter Herbert Beighton.....	373
¿Quién es el Dr. Paget, barón Sir James Paget, en la historia de la medicina?	376
James Paget.....	385

Heinrich Albers-Schönberg	387
John Patrick Caffey	390
Mario Camurati	393
Guido Engelmann	395
Harold Arthur Thomas Fairbank.	397
Henry Lewis Jaffe.	399
Maurice Émile Joseph Lamy	401
André Léri.	403
Pierre Henri Joseph Maroteaux	405
John C. Melnick.	407
Edwin Pyle	409
Victor Stanescu.	411
Michael P. Whyte	413
Georges Gilles de la Tourette	415
Van Buchem, F.	417
Otto Gerhard Karl Sprengel	419
Victor Almon McKusick	421
Pierre Robin	423
Jürgen Wilhelm Spranger	429
Robert James Gorlin	431
Charles Enrique Dent.	433



PRESENTACIÓN DEL LIBRO

Antonio Iglesias-Gamarra¹

En 1979, ingresé como residente a la sección de Reumatología del Hospital San Juan de Dios en Bogotá, adscrito a la Universidad Nacional de Colombia. En la sección, mis profesores —los doctores Fernando Chalem, Mario Peña, Humberto Lizarazo y el recién llegado de Francia, el profesor Álvaro Sánchez— contaban con una colección de radiografías de pacientes con enfermedades reumáticas y un conocimiento incipiente sobre las enfermedades óseas. El profesor Sánchez poseía cierto saber sobre estas últimas y lo escuché con mucha atención; sin embargo, el conocimiento general era muy limitado, conociéndose bien principalmente la enfermedad de Paget de los huesos. Se ponía mucho énfasis en el componente genético, especialmente su frecuencia en la raza blanca.

Impulsado por el interés de profundizar en estas patologías, comencé a leer artículos del profesor Peter H. Beighton, un genetista médico sudafricano nacido en Lancashire (Reino Unido) en 1934, reconocido por crear la escala de Beighton para la hiper movilidad articular. El profesor Beighton se graduó en 1957 del St Mary's Hospital de la Universidad de Londres y escribió varios libros. Entre sus obras destacan "The MAN Behind the Syndrome" y "The Person behind the syndrome", en cuya elaboración participó su esposa, Greta Beighton. Estos libros describen a los investigadores más importantes dedicados al estudio de la genética y de las enfermedades óseas de tipo esclerosante y osteocondensante.

El profesor Álvaro Sánchez y, posteriormente, el doctor Federico Rondón, también mostraron interés en estos temas. En Francia, los profesores Maroteaux y Lamy ya conocían y describían los aspectos radiológicos de algunas enfermedades esclerosantes. Entre ellas se encontraban la osteopetrosis (descrita en 1904), la picnodisostosis y la enfermedad de

Paget ósea (descrita en 1876). Estos dos maestros intentaron ordenar el conocimiento existente sobre estas afecciones. No obstante, el conocimiento sobre estas enfermedades enfrentaba dificultades; la enseñanza de lecturas radiológicas y estudios de anatomía patológica era escasa, lo que dificultaba la detección de pacientes.

Ese mismo año, 1979, el doctor Manuel Sánchez Rojas, neurocirujano del Centro Médico del I.S.S. de Barranquilla, me consultó sobre un paciente que presentaba cefalea y dolores óseos. Le practicamos una radiografía de cráneo donde observamos esclerosis en los huesos craneales y maxilares. Al realizar radiografías de los huesos largos, la sorpresa fue un engrosamiento de la cortical. Inicialmente, se consideraron la enfermedad de Van Buchem y la de Worth-Wollin, pero el paciente no presentaba displasia ósea. Esto nos llevó a plantear la posibilidad de una nueva entidad y, de esta manera, describimos que el paciente y algunos miembros de su familia padecían Hiperostosis Cortical Generalizada no displásica. Años más tarde, en 1996, Michael Whyte, S.L. Teitelbaum y W.R. Reinus informarían sobre un síndrome de osteoesclerosis difusa observado tras el uso de drogas intravenosas en adictos con hepatitis B y C. Sin embargo, nuestros pacientes no tenían antecedentes de abuso de drogas ni estudios positivos para hepatitis B o C. En nuestro criterio, resultaba difícil plantear la hepatitis B o C como causa; nuestros pacientes presentaban una enfermedad autosómica dominante.

Además, queremos resaltar la ayuda radiológica tomada de los artículos especialmente originales, con la cita bibliográfica respectiva, solicitamos excusa en el caso que no se cite la referencia.

¹ Profesor Titular de la Facultad Medicina, Universidad Nacional, BogotáColombia

PRÓLOGO-I

Marco Danon M.D.

Es un honor y privilegio para este modesto lector poder escribir esta nota sobre una obra medica de gran envergadura y es así como se calificaría este ATLAS de ENFERMEDADES METABOLICAS y DISPLASIAS OSEAS escrito y desarrollado por el Profesor de la Universidad Nacional de Colombia Doctor Antonio Iglesias Gamarra.

Las displasias óseas son un grupo diverso de desórdenes genéticos que afectan el desarrollo y crecimiento del sistema esquelético, llevando a un rango amplio de anormalidades esqueléticas y temas relacionados con la salud. A pesar de su rareza, estas condiciones clínicas tienen un impacto profundo en la vida de los individuos afectados y sus familias.

Este compendio logra proveer con una guía visual y comprehensiva de los varios tipos de displasias óseas, señalando sus características radiológicas y rasgos clínicos. A través de la colección de imágenes y estudios de casos, espera facilitar el diagnóstico preciso, mejorando el entendimiento fisiopatológico y mejorando el cuidado del paciente.

Este recurso bibliográfico es altamente recomendado a los profesionales de la salud, a investigadores y a las familias afectadas por displasias óseas. Se espera que sirva como un arma de referencia y contribuya al avance del conocimiento y de las diferentes opciones de tratamiento para estas complejas condiciones médicas.

Es gratificante para este practicante clínico que el Profesor Antonio Iglesias contribuya a nuestra educación médica continuada con la exposición de su experiencia y talento científico sobre las displasias óseas además de compartir esta casuística que no tiene precedente en nuestra patria o América Latina. Haber hecho posible este enorme trabajo hace que mejore las vidas de aquellos afectados por las enfermedades metabólicas y displásicas de los huesos.

Marco Danon M.D.
Endocrinólogo Pediátrico

PRÓLOGO- II

Dr. Oswaldo Lazalla¹

Conocí al Dr. Antonio Iglesias Gamarra a finales de 1965 cuando ambos unos jovencitos, hacíamos fila para presentar los exámenes de admisión a la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia. Desde entonces nos liga una amistad entrañable. Hemos recorrido vidas paralelas en los claustros universitarios incluyendo la formación de postgrado en su caso en Medicina Interna y Reumatología y en el mío en Ortopedia y Traumatología. Después compartimos labores docentes en las respectivas unidades de nuestra Alma Mater original hasta alcanzar ambos el escalafón de Profesor Titular.

Soy pues, testigo de primera mano, de su amor por el conocimiento, disciplina, capacidad de trabajo y entrega a la atención y cuidado de sus pacientes. La producción científica del Profesor Iglesias es amplísima: decenas de artículos publicados en revistas médicas indexadas, capítulos de libros y once textos, varios de ellos de dos y hasta cuatro volúmenes. Sus obras han sido premiadas con distinciones nacionales e internacionales.

Esta nueva obra que nos presenta el Dr. Iglesias sobre patologías óseas que, aunque poco frecuentes, representan un reto tanto diagnóstico como de tratamiento y manejo para todo el talento humano en salud relacionados con el tejido óseo. El recorrido se inicia con la prehistoria y hallazgos de paleopatología que confirman la presencia de estas enfermedades con aumento de la formación y densidad ósea en nuestra especie *Homo Sapiens* desde poco después de su origen. Luego tenemos un aparte lexicográfico donde se debaten los términos o vocablos mas apropiados para describirlas; así como la etimología del nombre de las entidades más comunes. Continúa un repaso histórico de los diversos autores que fueron describiendo las diferentes presentaciones clínicas y radiológicas especialmente después del descubrimiento de los rayos X en 1895 por Wilhem Roentgen en Alemania.

Los doctores Katherine Martínez de Hoyo- López y Rudolph Martínez de Hoyo-López escriben un extraordinario capítulo sobre “Historia y Nosología de las Enfermedades Osteocondensantes”, con 62 referencias bibliográficas. A continuación, se describen las alteraciones en el mapeo genético, estudio necesario hoy en día para estas enfermedades consideradas como “raras”. Después de la genética, viene la epidemiología de las diferentes enfermedades osteocondensantes. El Dr. Carlos Hernández Cassis, internista endocrinólogo, aporta un capítulo brillante y actualizado sobre la fisiología y metabolismo del hueso. Posteriormente, se hace la presentación y descripción, una a una de las diferentes enfermedades de este grupo patológico. También tenemos un capítulo en el que presento el tratamiento quirúrgico, cuando está indicado para su manejo. Presentamos un reporte de caso de una osteopetrosis en esqueleto inmaduro manejado quirúrgicamente con la novedosa técnica de clavos telescópicos intramedulares introducida por el Dr. Francis Fassier de Montreal, Canadá. El Dr. Enrique Osorio, neurocirujano, contribuye con un capítulo sobre los aspectos de deterioro neurológico en la Enfermedad de Paget y otras osteocondensantes. Termina este texto que hoy se presenta con orgullo a la comunidad médica con notas biográficas de los principales autores, destacados pioneros en la descripción original de estas interesantes y desafiantes patologías.

¹ Profesor Titular de Ortopedia y Traumatología Facultad de Medicina – Universidad Nacional de Colombia

AGRADECIMIENTO

Quiero agradecerle al profesor José Consuegra Bolívar, rector de la Universidad Simón Bolívar la financiación de la edición del libro Enfermedades Esclerosantes Oseas. Además, quiero agradecerles a Leidy Vega Anaya y Fabian Muñoz Puello por la ayuda inmensurable por la búsqueda de artículos antiguos y difíciles que están citados a lo largo de los capítulos del libro

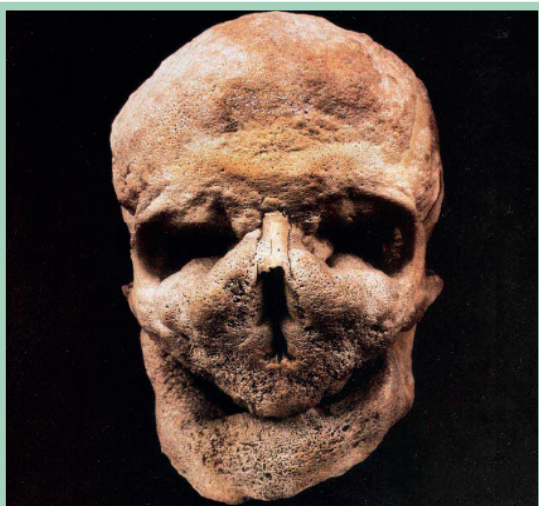
La gran mayoría de las imágenes clínicas y radiológicas presentadas en este libro pertenecen al archivo personal del autor. Sin embargo, para ilustrar ciertas enfermedades esclerosantes óseas específicas, se han incluido imágenes procedentes de artículos originales, las cuales cuentan con sus respectivas referencias bibliográficas. Expresamos nuestro sincero agradecimiento a los investigadores y autores de dichas obras, ya que su invaluable aporte ha permitido complementar la iconografía y garantizar que todos los capítulos cuenten con un respaldo visual exhaustivo

EGIL SKALLA-GRIMSSON ¿PRIMER CASO DE ENFERMEDAD DE PAGET?

Antonio Iglesias-Gamarra¹

Una saga islandesa habla de un vikingo que tenía inusuales y amenazantes características, incluido un cráneo que podía resistir los golpes de un hacha. Probablemente padecía una dolencia llamada enfermedad de Paget. Por Jesse Byock

Egil Skalla-Grimsson, hijo de Skalla-Grim, destaca como el vikingo más emblemático de las antiguas sagas nórdicas. Originario de Islandia, nació a principios del siglo X y se involucró en numerosas incursiones y aventuras vikingas por Noruega, Suecia, Dinamarca, el este de Europa, las tierras bálticas, Inglaterra, Sajonia y el norte de Alemania. Aunque feroz, obstinado y a menudo violento, Egil también era un poeta talentoso y poseía un fuerte sentido de la ética. Encarnaba el espíritu vikingo de explorar lo desconocido en busca de acción y fortuna. El rey Athelstan de los anglosajones le otorgó valiosos regalos y promesas de amistad, mientras que Erik Hacha Sangrienta (*Erik Bloodaxe*), el gobernante vikingo de Noruega, le amenazó de muerte. Egil, combinando valentía y fuerza con astucia, logró sobrevivir a guerras y traiciones, viviendo hasta los 80 años. Falleció en Islandia alrededor del año 990, rodeado de familiares y aparentemente por causas naturales relacionadas con su avanzada edad.^{3,4}



A pesar de su estatura heroica, hay algo profundamente inquietante en el carácter de Egil. Aunque hábil y con un estatus social seguro, su temperamento y apariencia física causan alarma. Se le describe

como un hombre feo, irritable y melancólico, similar a su padre y abuelo, quienes también eran físicamente intimidantes. La saga los distingue claramente como fenotípicamente diferentes de sus otros parientes, quienes son representados como justos y atractivos.

Lo que distinguió a Egil no fue simplemente una peculiaridad personal menor. La saga relata que padecía sordera, pérdida de equilibrio, ceguera, pies crónicamente fríos, dolores de cabeza crónicos y episodios de letargo. Además, describe desfiguraciones inusuales en su cráneo y rasgos faciales. Estos síntomas¹ sugieren que Egil pudo haber sufrido un síndrome resultante de la aceleración del reemplazo óseo normal, similar a la enfermedad de Paget, diagnosticada por primera vez por Sir James Paget en 1877.^{1,2}

La relevancia de determinar si Egil padecía la enfermedad de Paget trasciende la mera curiosidad médica. Este enigma se sitúa en la intersección de la medicina, la historia, la arqueología y el estudio literario, destacando la relación entre lenguaje y cultura. Las sagas islandesas, incluyendo 31 principales y muchas otras narraciones, son una rica colección de relatos vernáculos de la época medieval, documentando las vidas de los primeros colonos nórdicos en Islandia.

A pesar de la estatura heroica de Egil, hay algo profundamente inquietante en su carácter. Aunque es hábil y goza de un estatus social seguro, su temperamento y apariencia física causan alarma. Se le describe como un hombre feo, irritable y melancólico, similar a su padre y abuelo, quienes eran físicamente amenazadores. La saga los distingue claramente como fenotípicamente diferentes de sus parientes, quienes son representados como justos y guapos.

Lo que distinguió a Egil no fue simplemente una peculiaridad personal menor. La saga nos relata que Egil se quedó sordo, a menudo perdía el equilibrio, se quedó ciego, sufría de pies crónicamente fríos, soportaba dolores de cabeza y experimentaba ataques de letargo. Además, describe desfiguraciones inusuales de su cráneo y rasgos faciales. Estos síntomas sugieren que Egil pudo haber sufrido un síndrome que resulta de una aceleración del reem-

¹ Profesor Titular de la Facultad Medicina, Universidad Nacional, BogotáColombia

plazo óseo normal. Esta enfermedad, diagnosticada por primera vez por Sir James Paget en 1877, es hereditaria y sorprendentemente similar a la aflicción de Egil.

Al inicio de mi investigación me planteé una pregunta crucial: ¿Es realmente importante determinar si Egil sufrió la enfermedad de Paget? Esta misma pregunta resurgió al darme cuenta de que el enigma de Egil se entrelaza en un complejo nexo de medicina, ciencia, historia, arqueología y análisis literario. La respuesta es inequívocamente sí: tal determinación es fundamental.

Comprender la aflicción de Egil es un paso crítico para reunir la evidencia necesaria para evaluar la exactitud histórica de las sagas islandesas. ¿Las sagas proporcionan información precisa sobre un período vikingo 250 años antes de que fueran escritas? ¿O son meros vuelos de fantasía y fabricaciones de autores del siglo XIII? Historiadores, eruditos literarios, arqueólogos y lingüistas han tenido sus opiniones, pero la ciencia apenas ha jugado un papel en el debate. En ocasiones, el tema ha despertado tanta pasión que un erudito prometió mantener su punto de vista hasta que la muerte lo obligó a dejar su pluma. El argumento cambiaría drásticamente si se pudiera encontrar una nueva fuente de información. “Para mí, esa nueva fuente surge de manera inesperada en el campo de la medicina moderna. En lugar de atribuir los aspectos conflictivos de la personalidad de Egil a la hipérbole artística, considero que las descripciones provienen del avance de la enfermedad de Paget. Al romper con la tradición para llegar a estas conclusiones, recurro frecuentemente a otra ciencia: la filología, que es el estudio histórico y comparativo del lenguaje y su relación con la cultura.”

Las sagas islandesas son una de las colecciones más extensas de narrativas vernáculas de la época medieval. Compuestas por 31 sagas principales y numerosos relatos más breves, estos textos narran las aventuras de las primeras generaciones de colonos nórdicos en la Tierra de Hielo, el principal asentamiento vikingo en el Atlántico Norte. Escritas en prosa y adornadas con versos, las sagas familiares se desarrollan entre los años 870 y 1030 d.C. A diferencia de los mitos y cuentos fantásticos, las sagas se caracterizan por su estilo sobrio..

Con un realismo a menudo descarnado, detallan la vida cotidiana agraria y política, y describen los viajes aventureros de los vikingos, incluyendo aque-

llos a Tierra Verde y Finlandia. La gran incógnita que persiste es si las sagas son el producto de una larga tradición oral o la invención de los autores después de que Islandia se alfabetizara en el siglo XIII.

Según la saga de Egil, Egil pasó sus últimos años en compañía de su hija adoptiva, Thordis, en la granja de Mosfell, ubicada en el suroeste de Islandia, no muy lejos de la actual capital, Reikiavik. Inicialmente, Egil fue enterrado en una tumba pagana. Sin embargo, diez años después, cuando Islandia se convirtió al cristianismo en el año 1000, Thordis y su esposo, Grim, trasladaron los restos de Egil para ser enterrados en una pequeña iglesia que habían construido en su granja.

Unos 150 años después, se construyó una segunda iglesia a unos 500 metros de la primera. Skapti, uno de los destacados descendientes de Egil, exhumó los huesos de Egil para trasladarlos al nuevo cementerio. Las páginas finales de la Saga de Egil relatan una curiosa historia sobre los hallazgos de Skapti.

Bajo el altar, se encontraron unos huesos humanos, mucho más grandes que los huesos humanos comunes. Skapti Thorarinsson, un sacerdote y hombre de gran inteligencia que estaba presente en ese momento tomó el cráneo de Egil y lo colocó en la valla del cementerio. El cráneo era excepcionalmente grande y pesado, y estaba surcado por todas partes en el exterior, como una concha de vieira.

Skapti, curioso por conocer el grosor del cráneo, tomó un hacha pesada, la balanceó en una mano y golpeó con todas sus fuerzas con el lado del martillo del hacha, intentando romper el cráneo. Sin embargo, el cráneo ni se rompió ni se abolló al ser golpeado; simplemente se volvió blanco en el punto del impacto. De este resultado, cualquiera podría deducir que no habría sido fácil romperlo cuando aún estaba cubierto de piel y carne.

Este pasaje se ha utilizado a menudo para ejemplificar la falta de confiabilidad de las sagas.

A pesar de que las sagas pueden parecer realistas en su descripción, se sabe que un cráneo de 150 años de antigüedad no podría haber resistido el golpe del hacha de Skapti. Sin embargo, el conocimiento médico moderno sugiere que no podemos tratar este episodio como un recurso puramente literario destinado a magnificar las cualidades heroicas vikingas.

La Saga de Egil describe con precisión el cráneo como “estriado por todas partes en el exterior como

una concha de vieira”. La precisión es sorprendente porque este pasaje marca el único caso en toda la literatura nórdica antigua en el que las palabras “hof puskel” (concha de vieira) y “bdr6w” (estriado, ondulado, corrugado) se utilizan para describir características humanas.

Una superficie ósea “festoneada”, única en las descripciones de héroes vikingos, coincide estrechamente con las representaciones médicas de la enfermedad de Paget. Los diagnósticos enumeran repetidamente las irregularidades de la superficie exterior del cráneo, describiendo su apariencia como corrugada y ondulada, una característica que aparece en aproximadamente uno de cada 15 casos sintomáticos.

Los físicos también han notado la excepcional resistencia de los huesos afectados, similar a la dureza del marfil. Incluso el blanqueamiento del cráneo de Egil donde golpeó el hacha de Skapti es una clara indicación de la enfermedad de Paget. Cuando se somete a un golpe, el material exterior suave, parecido al hielo, del cráneo agrandado de Paget da paso a un núcleo blanco, endurecido y altamente resistente. Este pasaje se ha utilizado a menudo para ejemplificar la falta de confiabilidad de las sagas.

En la saga, Egil se refiere a su propia cabeza de maneras peculiares. En un poema, escrito en respuesta a un indulto concedido por su enemigo jurado, el rey *Erik Blood-Axe*, Egil compuso este verso:

“No me opongo, / Aunque pueda ser feo, / A aceptar mi cabeza de yelmo, / De un rey.”

La enfermedad de Paget podría haber sido responsable de la memorable apariencia facial de Egil, un tema que a lo largo de los años ha generado una gran cantidad de interpretación literaria creativa. La saga ofrece una descripción detallada de Egil mientras se sienta en una fiesta en Inglaterra después de la batalla. Se enfrenta al rey Athelstan, quien cree que le debe una compensación por la muerte de su hermano Thórólf.

Egil se sentó erguido, pero tenía la cabeza inclinada hacia adelante. Estaba marcado por características prominentes. Tenía una cabeza amplia y cejas grandes, una nariz que no era larga pero sí enormemente gruesa, y labios que, vistos a través de su barba, eran anchos y largos. Tenía una barbilla notablemente ancha, y esta amplitud continuó a lo largo de toda la mandíbula. Tenía el cuello grueso y hombros anchos

y, más aún que otros hombres, tenía un aspecto duro y feroz cuando estaba enojado. Bien construido y más alto que otros, tenía un espeso cabello gris de lobo pero se quedó calvo temprano. Mientras estaba sentado como se describió anteriormente, frunció una ceja hasta la barbilla y levantó la otra hasta la línea del cabello. Egil tenía ojos negros con cejas unidas. Se negó a beber, aunque le trajeron bebida, pero finalmente levantó las cejas hacia arriba y hacia abajo.

El rey Athelstan no pasó por alto la postura amenazante de Egil. Actuando para desactivar la ira del vikingo, Athelstan ofreció a Egil un generoso pago en compensación por la muerte de su hermano, ganando así su lealtad.

Aunque la licencia literaria es definitiva, es curioso y muy inusual que las características físicas de un protagonista de la saga sean retratadas de manera tan grotesca, a menos que el escritor esté contando una historia bien conocida. La distorsión y el endurecimiento del cráneo, cambios que son característicos de la enfermedad de Paget, pueden llevar a la leontiasis ósea o hipertrofia craneal. En esta condición, los huesos faciales se engrosan, dándole al individuo una apariencia leonina. Esta patología, que puede ocurrir ya en las dos primeras décadas de vida, se ajusta estrechamente a las descripciones de Egil. En cuanto a la extraña movilidad de las cejas, es concebible que una persona tan amenazadora como Egil aprendiera a exagerar su distorsión facial y fuera recordada por su efecto escandaloso.

Las evidencias que corroboran un diagnóstico de Paget provienen de la descripción que hace la saga de los problemas que tuvo Egil en su vejez. Estas dificultades, incluyendo la pérdida del equilibrio, preocupación y visión, escalofríos en las extremidades, dolores de cabeza y el fenómeno descrito como un balance de la cabeza, son todos síntomas de la enfermedad de Paget avanzada. Según la saga, el anciano Egil, después de mudarse con su yerno, Grim, a Mosfell, estaba caminando afuera un día cuando tropezó y cayó. Algunos de los presentes que vieron esto se rieron.

ANEXOS

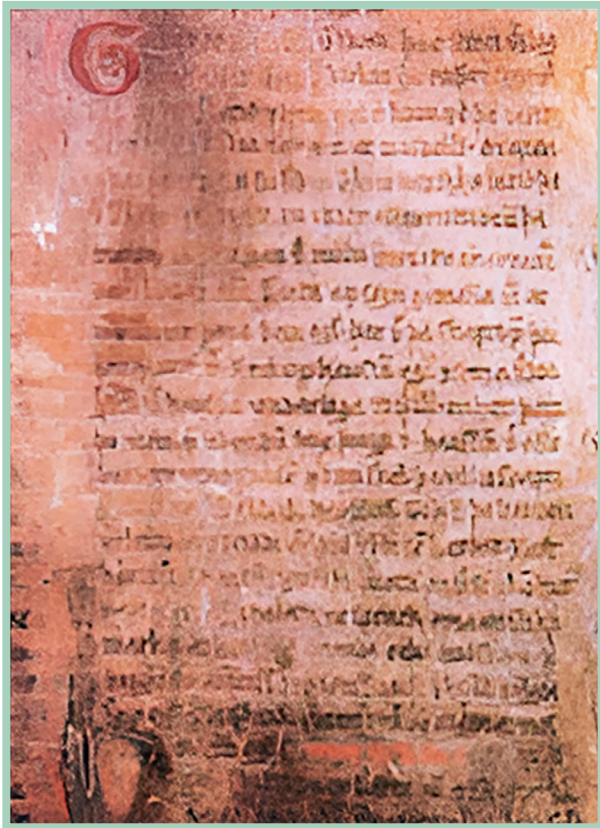


Figura 1. Página del manuscrito islandés (Libro de Möðruvellir) que contiene el pasaje sobre el desenterramiento de los huesos de Egil por Skapti. En la línea 12 se distingue: “þar var þá, Skapti prestr” (“Skapti el sacerdote estaba allí en ese momento”).



Figura 2. Sección transversal de un cráneo con enfermedad de Paget engrosado. Nótese que el crecimiento óseo es hacia el exterior, por lo que no invade la cavidad craneal y el intelecto del paciente permanece intacto.



Figura 3. Hueso parietal antiguo (siglo XVIII) con enfermedad de Paget. Es evidente el “blanqueamiento” óseo causado por un impacto, similar al descrito en el cráneo de Egil tras el golpe del hacha.

Referencia:

1. Byock JL. Egil's bones. Sci Am. 1995;272(1):82-7. doi: 10.1038/scientificamerican0195-82.
2. Byock J. Egil's Bones: A Viking Warrior and Paget's Disease. En: The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2020;8(10):806-808 Stride P. Egill Skallagrímsson: the first case of Van Buchem disease? J R Coll Physicians Edinb. 2011;41(2):169-73. doi: 10.4997/JRCPE.2011.210.
3. Mays S. Archaeological skeletons support a northwest European origin for Paget's disease of bone. J Bone Miner Res. 2010;25(8):1839-41. doi: 10.1002/jbmr.64.
4. Rogers J, Jeffrey DR, Watt I. Paget's disease in an archeological population. J Bone Miner Res. 2002;17(6):1127-34. doi: 10.1359/jbmr.2002.17.6.1127.

HISTORIA-I

Antonio Iglesias-Gamarra¹

No fue hasta el siglo XX, específicamente en 1904, cuando Albers-Schönberg^{1,2,3} de Hamburgo, describió una entidad ósea patológica en un paciente de 26 años que sufrió una fractura de fémur.

Durante el examen físico y la radiografía (los rayos X se habían descubierto a finales del siglo XIX), se observó un notable aumento en la densidad ósea y una cavidad medular obliterada, causada por el engrosamiento centripeto de la cortical ósea. Esta observación destacó las características distintivas de dicha patología.

Al examinar: al paciente, se identificaron otras fracturas en el fémur contralateral, el olécranon, las costillas y otros huesos cortos. Además, se observaron algunas líneas transversas que sugerían una anomalía en la calcificación de los huesos, lo que generaba en el paciente un síndrome anémico; por ello, el título de este artículo de 1904 es extraordinario: "The skull in osteosclerotic anemia".

Para finales del siglo XIX, ya se conocían algunas patologías óseas como la osteítis fibrosa, la osteítis deformans, la osteomalacia y la osteogénesis imperfecta. Sin embargo, Heuck⁴ en 1879 y Parkes Weber⁵ en 1900 describieron cambios óseos en las leucemias y encontraron esplenomegalia. De ahí surgió la discusión sobre la relación entre la anemia y la osteoesclerosis, término con el que se denominaba el caso descrito por Albers-Schönberg.

Schulze en 1921⁷ utilizó el término *marble bones* (Marmorknochen) en conjunción con el epónimo de "Albers-Schönberg". En una revisión radiológica realizada por Karshner en 1926⁸, se introdujo subsecuentemente la designación de osteopetrosis. De acuerdo al curso clínico variable, McPeak⁹ en 1936 propuso la subdivisión en maligna y benigna. Rubin¹⁰ en 1964 enfatizó el desarrollo temprano de complicaciones de la enfermedad (precoz y tardío). En la reunión de nomenclatura de París de 1977, se utilizaron los términos de precoz y tardío, y se empezó a definir la precoz como autosómica recesiva y la tardía como autosómica dominante; sin embargo, hay una serie de casos que no se ubican en las dos

formas mencionadas, que son las formas atípicas. Las manifestaciones radiológicas han sido revisadas por Beiler¹¹ en 1955, Graham y cols.¹² en 1973 y por Beighton y cols.¹³ en 1979. La clasificación de la osteopetrosis en autosómica recesiva o dominante fue propuesta por Cocchi y cols.¹⁴ en 1951 en un libro sobre Radiología.

Según su registro de bautismo, Carlos Enrique Luis Dent Colsa, conocido como Charles Dent, nació en Burgos en 1911 y murió en 1976. Estudió en Leeds, en Múnich y en Londres, donde estudió medicina; además realizó estudios en la Fundación Rockefeller, en el departamento de George Hoyt Whipple (1878-1976). Se interesó por la sala metabólica y se constituyó en uno de los pioneros de la cromatografía; se dedicó al estudio del metabolismo del calcio, el fósforo y el déficit de vitamina D. Describe lo que se conoce como la enfermedad de Dent, que es una especie de raquitismo no carencial conocido como raquitismo hipercalcémico con daño tubular renal. Dent le administró sangre de un paciente con osteopetrosis a un paciente con osteoporosis idiopática para estudiar el metabolismo del calcio, cuyos resultados fueron negativos; pero el estudio sirvió para plantear la posibilidad de la existencia de dos enfermedades con mecanismos patogénicos diferentes: o un exceso o una deficiencia de un estimulante humoral no identificado en la formación ósea. Esta información se describe en el libro *Osteosclerosis, Hyperostosis and Related Disorders*, el primer libro publicado con descripciones de las enfermedades esclerosantes.¹⁵

El término osteopetrosis era de uso general para referirse a los "huesos pétreos" o stony bones, como se describió al inicio del siglo XX. La patología de Henri Marie-Raymond de Toulouse-Lautrec llamó la atención de los médicos de la época, y algunos pensaban que tenía el síndrome de Albright. Parkes Weber acuñó los términos *infant Hercules*¹⁶.

El estudio de la genealogía de Henri de Toulouse-Lautrec se remonta a los condes de Toulouse desde los siglos XII y XIII. Henri tomó su nombre

¹ Profesor Titular de la Facultad Medicina, Universidad Nacional, BogotáColombia

de un pretendiente al trono de Francia, el Conde de Chambord (Comte de Chambord). Entre los condes, se encuentra Auguste Comte, el creador del positivismo y la sociología.

Toulouse-Lautrec fue estudiado por el profesor G. Séjournet, con la orientación de J.A. Lièvre, quienes le diagnosticaron acondroplasia, relacionada con el enanismo. Se observó que Henri, a los 13 años, tenía una estatura normal de 1,47 m, y a partir de los 14 años hasta los 18, su estatura se fijó en 1,52 m, con solo un incremento de 5 cm, en contraste con los 35 cm en personas normales. El tronco, entre las edades de 14 a 22 años, se incrementa en 5 cm. En el caso de Henri, su tronco creció normalmente, pero no sus miembros. Todos estos cambios se analizaron en el caso de Toulouse-Lautrec, ya que existe material fotográfico de él a los 18 años. En 1878, tenía todos los cambios de su crecimiento, además de la formación progresiva de su cabeza y su cara, según una foto tomada cuando tenía 4,5 años. En su pintura *Le Bal du Moulin Rouge* y en un autorretrato, se observa la deformación de su nariz.



Henri de Toulouse-Lautrec, photo en pied par Paul Sescou, 1894. Musée Toulouse-Lautrec, Albi.

PINTURAS DE HENRI DE TOULOUSE-LAUTREC,



Le Bal du Moulin Rouge



En el Moulin Rouge



Pareja apoyada en almohadas (Le lit)

Por lo anterior, Pierre Marie y sus médicos mencionados le diagnosticaron acondroplasia o dwarfismo monomérico. En el siglo XIX, el enanismo se atribuía a la heredosifilis.

Las fracturas se iniciaron en mayo de 1878: en el fémur izquierdo a los 13 años y en el derecho un año después; sin embargo, las fracturas no tuvieron ninguna incidencia en el crecimiento de los muslos.

El diagnóstico del síndrome de Maroteaux-Lamy como una enfermedad genotípica de los huesos y de herencia recesiva se realizó en 1962.

En 1926, Karshne⁸ la denominó osteopetrosis, definiéndola como un “error en el desarrollo de los huesos” por la excesiva densidad en la radiografía. McPeak⁹ en 1936, informó de 8 casos en 3 generaciones, lo que le sugirió que se podría transmitir por cualquier sexo, y observó consanguinidad. Nussey Nussey¹⁷ describió la consanguinidad en 23 de 112 casos.

Ellis¹⁸ en 1934 ya observaba que la diáfisis estaba más afectada que la metáfisis y se observaban los parches que se describen en esta enfermedad; en las primeras descripciones, lo asemejaban a una cebrá, especialmente en los huesos largos (fémur, tibia, húmero), pero también describían los parches oscuros en los huesos de las falanges. La coxa vara, que también se describía (y no es el prototipo de pacientes con raquitismo y osteomalacia), fue informada por Fairbank.¹⁹ Los hallazgos patológicos al inicio de su descripción informaban cambios escleróticos, con un incremento del número y engrosamiento de las trabeculaciones, y un desorden de la arquitectura ósea.

McCune y Bradley²⁰ en 1934 observaban una hipercalcificación de los cartílagos e informaban que la densidad ocurría por el depósito de sales de calcio en los espacios reducidos de la cavidad medular. Los osteoblastos son normales o incrementados en su número y observaron fibrosis en la médula, lo que sugiere que la anemia podría ser ocasionada por esta fibrosis. Descartaron una intoxicación por plomo, fósforo y fluorosis, así como una melorreostosis. Toda esta información de los aspectos radiológicos y patológicos se describía al inicio del siglo XX

A diferencia de las osteopetrosis y la picnodisostosis, otro grupo de patologías con huesos densos,

parálisis facial, sindactilia y de herencia autosómica recesiva, conforman lo que se denomina las osteoesclerosis. Estas displasias óseas de tipo esclerosantes u osteocondensantes están conformadas por la hiperostosis cortical generalizada, de acuerdo con la revisión de Ihde, Forrester, Gottsegen, Masih, Patel, Vachon y cols.²¹, descritos en la revista *Radiographics* en el año 2011, que enumero a continuación: La enfermedad de Worth y de Nakamura, que son alteraciones óseas autosómicas dominantes, tienen un curso benigno y un compromiso localizado de los huesos de la cara; y las otras dos patologías son la enfermedad de Van Buchem y la esclerosteosis, que son autosómicas recesivas, comprometen todos los huesos y tienen un curso progresivo.

En 1958, Truswell²² en su artículo la denomina “osteopetrosis con sindactilia”: una variante morfológica de Albers-Schönberg; al parecer, hasta la década de 1960, a la mayoría de las enfermedades osteocondensantes las denominaban osteopetrosis. Durante los primeros 30 años del siglo XX se describieron las siguientes patologías óseas: la osteopoiquiosis por Ledoux-Lebard y cols.²³; la melorreostosis por Leri y Joanny²⁴ en 1922; la osteopatía estriada por Voorhoeve²⁵ en 1924 y Fairbank²⁶ en 1925; y la displasia diafisaria por Camurati²⁷ en 1922 y por Engelmann²⁸ en 1929. Por ello, el término osteopetrosis era un cajón de sastre, ya que a las nuevas patologías óseas se les denominaba de esta manera. También a muchos pacientes que tuvieron distorsión de los huesos de la cara por crecimiento los denominaban leontiasis ósea, término utilizado por primera vez por Garland²⁹ en 1946 como leontiasis ósea generalizada.

A mediados del siglo XX, ya se conocía mejor la radiología, la genética y así de esta forma, las displasias óseas se empezaban a distinguir en forma diferente. La displasia craneometafisaria y la enfermedad de Pyle las pudo clasificar Jackson³⁰ y cols en 1954 y las observaciones de estas investigaciones se lograron confirmar por Gorlin y cols³¹ en 1970; Bakwin y Eiger³² en 1956 describen la osteoectasia con hiperfosfatasa; Truswell²² en 1958 se describe y denomina mal la enfermedad nueva que está describiendo, como “osteopetrosis with syndactyly” denominada actualmente esclerosteosis; Joseph y cols³³ en 1958 describen la displasia craneodiafisaria; Maroteaux y

Lamy³⁴ en 1962, informan la picnodisostosis; Melnick y Needles³⁵ en 1966, la osteodisplasia; Spranger y cols³⁶ en 1968 la disosteoescrosis; Gorlin y Cohen³⁷ en 1968 la displasia frontometafisaria. Al informar sobre las descripciones de estas patologías, se analiza los aspectos heterogéneos que tienen los huesos en las radiografías simples y la base genética diferente en cada una de ellas.

Las diferentes displasias se revisaron en conjunto por primera vez por Sir Thomas Fairbank¹⁹ en el atlas que denominó *Atlas of General Affections of the Skeleton* en 1951, que posteriormente Rubin¹⁰ en 1964 analiza, revisa y clasifica como Dynamic classification of bone dysplasias. Por el interés que despiertan estas patologías, Gorlin y cols.³⁷ en 1969 tratan de conocer y entender mejor estas enfermedades, por lo que realizan un análisis crítico de las displasias craneotubulares e hiperostosis, especialmente en los aspectos genéticos. Algunos radiólogos se interesan y revisan el tema en el libro *Progress in Pediatric Radiology*; otro autor como Kaufmann³⁸ en 1973 trata de escudriñar estas patologías, al igual que Spranger y cols.³⁹ en 1974 en su libro sobre displasias óseas: *An Atlas of Constitutional Disorders of Skeletal Development*. El año de 1969 es clave por el interés que surge en un grupo de investigadores europeos; nace de esta forma la propuesta de Pierre Maroteaux, quien cita a los expertos de la época a una reunión a través de la *European Society of Paediatric Radiology*, quienes realizan una nomenclatura para estas enfermedades óseas, para tratar de unificar una terminología (aunque son enfáticos en afirmar que es provisional). Ellos elaboran una lista en París con los títulos de "Anormalidades de la densidad de las estructuras diafisarias y metafisarias relacionadas con el modelamiento", de acuerdo con lo informado por Maroteaux en 1970.⁴⁰

En una actualización y revisión en 1977 se proponen las siguientes patologías:

1. Osteopetrosis con manifestaciones precoces.
2. Osteopetrosis con manifestaciones tardías (formas graves). Picnodisostosis.
3. Osteopoiquilosis.
4. Osteopatía estriada.
5. Melorreostosis.
6. Displasia diafisaria (o enfermedad de Camurati-Engelmann).

- a. Forma dominante (tipo Worth).
- b. Autosómica recesiva (o enfermedad de Van Buchem).
7. Estenosis tubular de Kenny-Caffey.
8. Paquidermoperiostosis.
9. Osteodisplasia de Melnick-Needles.
10. Displasia frontometafisaria.
11. Displasia craneometafisaria (formas graves)
12. Displasia metafisaria (enfermedad de Pyle).
13. Esclerosteosis.
14. Disosteoescrosis.
15. Osteoectasia con hiperfosfatasa.

REFERENCIA:

1. Ibers-Schönberg H. Röntgenbilder einer seltenen Knochenerkrankung. Münch Med Wochenschr. 1904;51:365.
2. Scully C, Langdon J, Evans J. Marathon of eponyms: I Albers-Schönberg disease (osteopetrosis). Oral Dis. 2009;15:346-7.
3. Bakwin H, Eiger MS. Fragile bones and macrocranium. J Pediatr. 1956;49:558-9.
4. Heuck G. Zwei Fälle von Leukämie mit eigenthümlichem Blut- resp. Knochenmarksbefund. Virchows Arch. 1879;78:475-96.
5. Weber FP, Lake R. A case of acute Ménière's symptoms in splenomedullary leucocythæmia. Med Chir Trans. 1900;83:185-208.
6. Greig DM. The skull in osteosclerotic anemia. Edinb Med J. 1928.
7. Schulze F. Das Wesen des Krankheitsbildes der 'Marmorknochen' (Albers-Schönberg). Arch Klin Chir. 1921;118:411.
8. Karshner RJ. Osteopetrosis. Am J Roentgenol. 1926;16:405-14.
9. McPeak CN. Osteopetrosis: Report of eight cases occurring in three generations of one family. Am J Roentgenol. 1936;36:816.

-
- 10.** Rubin P. Dynamic classification of bone dysplasias. Chicago: Yearbook Medical Publishers; 1964. p. 258.
 - 11.** Beiler DD, Love WH. Thyroid function in osteopetrosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1955.
 - 12.** Graham CB, Heinrichs WL, et al. Prospects for radiographic intrauterine diagnosis--the syndrome of thrombocytopenia with absent radii. *N Engl J Med.* 1973 Apr 12;288(15):777-8.
 - 13.** Beighton P, Hamersma H, Cremin BJ. Osteopetrosis in South Africa. The benign, lethal and intermediate forms. *S Afr Med J.* 1979 Apr 21;55(17):659-65.
 - 14.** Cocchi U. Hepatogene Osteoporosen [Hepatogenic osteoporosis]. *Radiol Clin.* 1951 Nov;20(6):362-82.
 - 15.** Frame B, Honasoge M, Kottamasu SR. Osteosclerosis, Hyperostosis and Related Disorders. New York: Elsevier; 1987.
 - 16.** Weber FP. A form of osteopetrosis in infants characterized by marked robustness and dense bones, termed 'infant Hercules'. *Journal of Bone and Joint Surgery.* 1907;89(5):711-719.
 - 17.** Nussey AM. Osteopetrosis. *Arch Dis Child.* 1938 Jun;13(74):161-72.
 - 18.** Ellis RW. Osteopetrosis: (Section for the Study of Disease in Children). *Proc R Soc Med.* 1934 Oct;27(12):1563-71.
 - 19.** Fairbank HAT. An atlas of general affection of the skeleton. Edinburgh: Livingstone; 1951. p. 32.
 - 20.** McCune DJ, Bradley C. Osteopetrosis (marble bones) in an infant: Review of the literature and report of a case. *Am J Dis Child.* 1934;48(5):949-1000.
 - 21.** Ihde LL, Forrester DM, Gottsegen CJ, Masih S, Patel DB, Vachon LA, White EA, Matcuk GR Jr. Sclerosing bone dysplasias: review and differentiation from other causes of osteosclerosis. *Radiographics.* 2011 Nov-Dec;31(7):1865-82.
 - 22.** Truswell AS. Osteopetrosis with syndactyly; a morphological variant of Albers-Schönberg's disease. *J Bone Joint Surg Br.* 1958 May;40-B(2):209-18.
 - 23.** Ledoux-Lebard R, Chabanix, Desanne. L'osteopoeilie, forme nouvelle d'osteite condensante generalisée. *J Radiol Electrol Med Nucl.* 1916;2:133.
 - 24.** Léri A, Joanny M. Une affection non décrite des os: Hyperostose "en coulée" sur toute la longueur d'un membre ou "mélorhéostose". *Bull Mem Soc Med Hop (Paris).* 1922;46:1141-1145.
 - 25.** Voorhoeve N. L'image radiologique non encore décrite d'une anomalie du squelette. Ses rapports avec la dyschondroplasie et l'osteopathia condensans disseminata. *Acta Radiol (Stoc-kholm).* 1924;3:407-427.
 - 26.** Fairbank HA. A Case of Unilateral Imperfect Formation of the Hip-joint: Subluxation, with Spontaneous Recovery. *Proc R Soc Med.* 1925;18(Sect Orthop):27-8.
 - 27.** Camurati M. Di un raro caso di osteite simmetrica ereditaria degli arti inferiori. *Chir Organi Mov.* 1922;6:662.
 - 28.** Engelmann G. Ein Fall von Osteopathia Hyperostica (sclerotisans) Multiplex Infantilis. *Fortschr Roentgenstr.* 1929;39:1101.
 - 29.** Garland LH. Generalized leontiasis ossea. *Am J Roentgenol Radium Ther.* 1946 Jan;55:37-43.
 - 30.** Jackson WP, Hanelin J, Albright F. Metaphyseal dysplasia, epiphyseal dysplasia, diaphyseal dysplasia, and related conditions. III. Progressive diaphyseal dysplasia. *AMA Arch Intern Med.* 1954 Dec;94(6):902-10.

- 31.** Gorlin RJ, Koszalka MF, Spranger J. Pyle's disease (familial metaphyseal dysplasia). A presentation of two cases and argument for its separation from craniometaphyseal dysplasia. *J Bone Joint Surg Am.* 1970 Mar;52(2):347-54.
- 32.** Bakwin H, Eiger MS. Fragile bones and macrocranium. *J Pediatr.* 1956 Nov;49(5):558-64.
- 33.** Joseph R, Lefebvre J, Guy E, Job JC. Dysplasie craniodiaphysaire progressive. Ses relations avec la dysplasie diaphysaire progressive de Camurati-Engelmann. *Ann Radiol (Paris).* 1958;1:477-90.
- 34.** Maroteaux P, Lamy M. [Pyknodysostosis]. *Presse Med.* 1962 Apr 25;70:999-1002.
- 35.** Melnick JC, Needles CF. An undiagnosed bone dysplasia. A 2 family study of 4 generations and 3 generations. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1966 May;97(1):39-48. doi: 10.2214/ajr.97.1.39. PMID: 5938049.
- 36.** Spranger JW, Albrecht C, Rohwedder HJ, Wiedemann HR. Die Dysosteosklerose: eine Sonderform der generalisierten Osteosklerose. *Fortschr Roentgenstr.* 1968;109:504–12.
- 37.** Gorlin RJ, Cohen MM Jr. Frontometaphyseal dysplasia. A new syndrome. *Am J Dis Child.* 1969 Sep;118(3):487-94.
- 38.** Kaufmann HJ, ed. Intrinsic Diseases of Bones. En: *Progress in Pediatric Radiology* (Vol. 4). Basel: Karger; 1973.
- 39.** Bone Dysplasias: An Atlas of Constitutional Disorders of Skeletal Development. J. W. Spranger, L. O. Langer, H. R. Wiedeman. Philadelphia, PA: W. B. Saunders. 1974 (tDAR id: 141252)
- 40.** Maroteaux P. Nomenclature Internationale des Maladies osseuses Constitutionnelles. *Ann Radiol* 1970; 13: 455-464.

HISTORIA-II

Antonio iglesias gamarra m.D.¹

El interés en recopilar la información de este capítulo radica en analizar si, a través de la paleopatología, es posible obtener datos sobre estas patologías y explorar hallazgos antiguos.

En 1963, en un pequeño poblado lacustre del periodo neolítico en Maliq, al sureste de Albania, en la región de los Balcanes —cuya principal fuente de subsistencia era la agricultura—, se encontró un fragmento del húmero izquierdo. Utilizando la datación por carbono 14 (¹⁴C) en el laboratorio de radiocarbono de Poznan, se calculó que este hueso se originó entre el 4620 y el 4456 a.C.¹⁻⁴

Nielsen y Alexandersen¹ aparentemente descubrieron un caso de osteopetrosis autosómica recesiva en la antigua Nubia, una región situada en el sur de Egipto y el norte de Sudán, cuya población se asentaba a lo largo del valle del Nilo. El análisis antropológico sugirió que se trataba de un hombre de entre 20 y 30 años, con una estatura estimada de 152.98 a 157.51 cm. Se logró estudiar ambos húmeros, el radio distal izquierdo y el fémur izquierdo.

Los huesos fueron examinados mediante radiología simple, estudios tomográficos y una revisión patológica, documentándose una osteopetrosis autosómica dominante con marcada esclerosis generalizada, obliteración de la cavidad medular y la característica brillantez de la metafisis de los huesos largos. Esto se muestra claramente en el artículo de Julia Gresky, Roman Sokiranski, Florian Witzmann y Emmanuele Petiti del Instituto Arqueológico de Berlín, Alemania.²

En el radio distal izquierdo y el fémur izquierdo, los autores describen minuciosamente las observaciones realizadas mediante imágenes y microscopía de luz, detallando las imágenes típicas de un hueso dentro de otro hueso, así como las bandas transversales de osteoesclerosis (bandas radiodensas y radiolúcidas). Además, se reporta una fractura en el radio.

Se descartaron otras condiciones que podrían simular la osteopetrosis, como las intoxicaciones por

berilio, flúor o plomo, así como enfermedades mieloproliferativas como la leucemia y la mielofibrosis.

Los informes de Waldron y cols.³, Molleson y cols.⁴ y Favia y cols.⁵ informaron sobre tres casos que no presentaban osteopetrosis, mientras que el caso descrito por Nielsen y Alexandersen¹ sí presentaba osteopetrosis autosómica dominante.

Basado en la evidencia paleopatológica, un estudio realizado por Amezcua-Guerra, Mansilla-Lory, Fernández-Tapia, Pivoan, Leboeiro, Martínez-Lavín y Carlos Pineda reporta el hallazgo de un esqueleto descubierto en 1976, el cual fue publicado en la revista *Clinical Rheumatology* en 2005.⁶ Los autores informan que, durante una exploración arqueológica realizada por el Instituto Nacional de Antropología e Historia de México, se encontró un esqueleto bien preservado en la iglesia o convento de San Jerónimo. Este esqueleto corresponde a un fémur de un individuo que vivió entre los siglos XVII y XVIII, con una edad estimada de entre 43 y 58 años, determinada por la morfología dental, y con ascendencia española. Los estudios de rayos X simples realizados a los huesos tubulares largos, sacro y algunos huesos membranosos, como la escápula y el hueso ilíaco, confirmaron los hallazgos.

En estos huesos, los investigadores demostraron numerosas imágenes radiodensas, ovoides, circulares, homogéneas, pequeñas y bien definidas, con tendencia a agruparse en las epífisis y que medían entre 2-10 mm de diámetro. En los estudios tomográficos del sacro, fémur y el hueso ilíaco se mostraron múltiples imágenes hiperdensas, localizadas en la médula de los huesos. Los autores informaron que Lagier y cols.⁷, en 1989, identificaron un esqueleto del periodo neolítico al observar islotes múltiples en el esqueleto; estos hallazgos radiológicos son compatibles con una osteopoiquilosis, similar a la descripción de los hallazgos del grupo mexicano.

Lester⁸, en 1967, describe el caso de un peroné de un hombre de la quinta centuria (hombre esquimal en Alaska), en el que se observaron lesiones hipe-

¹ Profesor titular facultad de Medicina U. Nacional de Colombia. Miembro de Número Academia Nacional de Medicina

rostóticas que parecen la cera de un candelabro, compatibles con melorreostosis, descrita en 1922 por Léri y Joanny⁹. Marc A. Kelley y Karen Lytle¹⁰, del departamento de Antropología de la Universidad de Sacramento en California, en 1990 estudiaron 104 esqueletos de Morro 1 de la cultura Chinchorro, cerca de Arica. Al analizar los esqueletos, encontraron el húmero izquierdo y un fémur de una edad aproximada de 25 a 30 años; informaron el compromiso de la parte media y proximal del húmero, con una hiperostosis lineal y un hueso denso característico de una melorreostosis.

La enfermedad de Paget se atribuye comúnmente a este autor en 1876. Sin embargo, en un artículo de Gregory Gruener y Pauline Camacho¹¹, se menciona que Wrany en 1867, Wilks en 1969, Czerny en 1873 y Rulier en 1812 reportaron casos similares antes de la primera descripción realizada por Paget. Estas descripciones previas fueron documentadas por la doctora Arántzazu Conesa Mateos¹² en una extraordinaria tesis doctoral sobre la caracterización clínica, epidemiológica y molecular de la enfermedad ósea de Paget. El tutor de esta tesis fue el doctor Francesc Xavier Nogués Solán, de la Universidad Autónoma de Barcelona, y la directora de tesis, la doctora Natalia García Giralt. Este estudio, presentado en el año 2021, revisa exhaustivamente todas las publicaciones relacionadas con la enfermedad de Paget hasta esa fecha, proporcionando una visión integral y detallada sobre su historia y evolución.

J. A. Groh¹³, en 1943, describe 9 pacientes (7 hombres y 2 mujeres), cuya edad oscila entre 35 y 63 años, y describe la enfermedad ósea de Paget de tipo monostótica; 6 de sus pacientes tenían afectación de la columna y el hueso innominado (descripción antigua conformada por la unión del ilion, isquion y pubis) y un paciente presentaba compromiso de la tibia.

La picnodisostosis fue informada por Maroteaux y Lamy¹⁴ en 1962 como una enfermedad ósea con un genotipo especial, pero Henri de Toulouse-Lautrec¹⁵, a sus 15 años, ya tenía las características clínicas de la picnodisostosis a finales del siglo XIX

Referencia:

1. Nielsen OV, Alexandersen V. Malignant osteopetrosis in ancient Nubia: a case from the period 350-550 A.D. *Dan Med Bull.* 1971;18:125-28

2. Gresky J, Sokiranski R, Witzmann F, Petiti E. The oldest case of osteopetrosis in a human skeleton: exploring the history of rare diseases. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(10):806-8. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30307-7.
3. Waldron T, Cox M, Molleson T. Osteopetrosis in an eighteenth century English family. En: *Sixteenth Annual Meeting of the Paleopathology Association*; 1989 Apr 4-5; San Diego, CA, USA
4. Molleson T, Cox M, Waldron HA, Whittaker DK. The Spitalfields project. Volume 2: The anthropology - The middling sort. York: Council for British Archaeology; 1993.
5. Favia G, Scattarella V, Saponetti SS, Sivilli S, Lacaita MG, Radina F. Osteopetrosis tarda in an adult Neolithic skeleton from Palata 2-Ofanto River Valley (Canosa-South Italy): radiological, histological and confocal laser microscopy study. En: *18th European Meeting of the Paleopathology Association*; 2010 Aug 23-26; Vienna, Austria.
6. Amezcua-Guerra LM, Mansilla-Lory J, Fernández-Tapia S, Pivoan L, Leboeiro I, Martínez-Lavín M, et al. Osteopoikilosis in an ancient skeleton: more than a medical curiosity. *Clin Rheumatol.* 2005;24:502-6. doi: 10.1007/s10067-004-1072-7.
7. Lagier R, Kramar C, Baud CA. Multiple bone islands in a skeleton dating from the Neolithic period. *Eur J Radiol.* 1989;9(2):81-2.
8. Lester CW. Melorreostosis in a prehistoric Alaskan skeleton. *J Bone Joint Surg Am.* 1967;49(1):142-3.
9. Léri A, Joanny M. Une affection non décrite des os: Hyperostose "en coulée" sur toute la longueur d'un membre ou "mélorrhéostose". *Bull Mem Soc Med Hop (Paris).* 1922;46:1141-5.
10. Kelley MA, Lytle K. Brief communication: a possible case of melorreostosis from antiquity. *Am J Phys Anthropol.* 1995;98(3):369-74. doi: 10.1002/ajpa.1330980309.

-
- 11.** Gruener G, Camacho P. Paget's disease of bone. *Handb Clin Neurol.* 2014;119:529-40. doi: 10.1016/B978-0-7020-4086-3.00034-5.
 - 12.** Conesa Mateos A. Caracterización clínica, epidemiológica y molecular de la enfermedad ósea de Paget [Tesis doctoral]. Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona; 2021. Disponible en: <https://www.tdx.cat/handle/10803/673198>.
 - 13.** Groh JA. Mono-osteitic Paget's disease as a clinical entity: Roentgenologic observations in nine cases. *AJR Am J Roentgenol.* 1988;150(2):235-48. (Reimpresión del artículo original de 1943).
 - 14.** Maroteaux P, Lamy M. [Pyknodysostosis]. *Presse Med.* 1962;70:999-1002. (Artículo en francés) .
 - 15.** Mujawar Q, Naganoor R, Patil H, Thobbi AN, Ukkali S, Malagi N. Pycnodysostosis with unusual findings: a case report. *Cases J.* 2009;2:6544. doi: 10.4076/1757-1626-2-6544.

LEXICOGRAFÍA

Dr. Oswaldo Lazalla Vargas¹

En el lenguaje médico habitual o cotidiano, el término **esclerosis** describe el endurecimiento patológico de un órgano o tejido. Así pues, la **esclerosis del hueso** se denomina **osteoesclerosis**, aunque también es correcto y sinónimo utilizar **osteosclerosis**.

La radiología simple nos permite detectar el o los huesos comprometidos que se ven, a los rayos X, más radiodensos; de allí que también se pueden denominar estas enfermedades de huesos densos como **osteocondensantes**.

Dado que el lenguaje médico no escapa al dinamismo y evolución de ese cuerpo vivo que es la lengua o el idioma, hemos de reconocer que, desde las descripciones iniciales de estas patologías —especialmente después del descubrimiento de los rayos X en 1895 por el físico alemán Wilhelm Röntgen— se utilizó unánimemente: **esclerosis ósea** y **enfermedades escleróticas óseas**. También se dieron a conocer como enfermedad de los “huesos de mármol” o “huesos marmóreos” y, por su apariencia del color y aspecto del marfil, se han llamado enfermedad de “huesos ebúrneos”.

Asimismo, al fenómeno de aumento reactivo de la densidad ósea del hueso subcondral en la **osteoartritis** se le conoce como **eburnación**. Sin embargo, con el correr del tiempo se fue entendiendo que la densidad de los huesos reflejada en los rayos X era no solo el fruto del volumen de la masa ósea, sino también del tipo histológico (cortical o esponjoso), del estado de mineralización y de la microarquitectura; aspectos todos influenciados por las cargas y sollicitaciones biomecánicas sobre el hueso. Hoy en día se utiliza la **densitometría ósea** de manera preferente a los rayos X para evaluar la densidad de los huesos.

Este grupo heterogéneo de enfermedades óseas también se ha conocido con los nombres genéricos de **osteopetrosis** y **displasia ósea**. En 1904, Heinrich Albers-Schönberg describió a un adulto con **esclerosis** y **fracturas múltiples**. El término **osteopetrosis** fue utilizado por primera vez por Karshner en 1926.

ETIMOLOGÍA DE TÉRMINOS CLAVE

- **Osteopetrosis:** Del griego **osteo** (hueso) + **pétra** (roca, piedra) + el sufijo **-osis** (proceso patológico).
- **Displasia ósea:** El Diccionario de Términos Médicos de la Real Academia Nacional de Medicina registra como definición de **displasia**: anomalía del desarrollo. La **displasia ósea** es la enfermedad que cursa con anomalías en el tamaño y forma de los huesos (**morfodisplasia**) o en su estructura (**histodisplasia**). De acuerdo con estas definiciones, es válido denominar estas enfermedades como una **displasia ósea**.

A continuación, nos referiremos al origen y etimología de los nombres de algunas de estas enfermedades **osteocondensantes**:

- **Melorreostosis:** Del griego **melos** (miembro, extremidad), **rheo** (fluir) y el sufijo **-ostosis** (enfermedad ósea establecida). Es una **hiperostosis eburnizante diafisaria**. La imagen radiográfica característica es la de un “chorro de cera de vela derretida”.
- **Picnodisostosis:** Del griego **pykno** (grueso, compacto) y el sufijo **-disostosis** (anomalía ósea congénita de origen genético que se transmite con carácter autosómico recesivo). Ya en desuso, se conocía como **síndrome de Toulouse-Lautrec**.

¹ Profesor Titular de Ortopedia y Traumatología Facultad de Medicina – Universidad Nacional de Colombia

ANÁLISIS ETIMOLÓGICO Y EVOLUTIVO DE TÉRMINOS MÉDICOS:

“ENFERMEDADES OSTEOCONDENSANTES” VS. “ENFERMEDADES ESCLEROSANTES ÓSEAS”

Dr. Oswaldo Lazalla Vargas

DEFINICIONES:

CONDENSAR: (DEL LATÍN CONDENSARE)

1. Convertir un gas en líquido o sólido (Es el proceso inverso a la vaporización) ej. El rocío, los aerosoles en lata.
2. Hacer más densa una sustancia, eliminando parte del agua que contiene. Calentar la leche para producir leche condensada.
3. Sintetizar, resumir, compendiar.

CONDENSANTE: Adj. Que realiza la acción de condensar (es su participio activo), lo que incluye solidificar, espesar, densificar, concretar, compactar, apilar y compendiar.

EBÚRNEO: Adj. Del color y aspecto del marfil.

ESCLEROSAR: Verbo. En medicina: causar esclerosis en un tejido o en un órgano del cuerpo.

ESCLEROSIS:

C. Diccionario de términos médicos de la Academia Nacional de Medicina: Del griego *sklerosis* y este a su vez de *skler* (duro) + *osis* (proceso patológico). Es una palabra documentada en latín medieval desde 1450. En inglés: *Sclerosis*.

La induración es una anomalía tisular caracterizada por el endurecimiento, resultado fundamentalmente de fibrosis, gliosis o depósito de calcio. Ejemplos notables incluyen la esclerodermia (o esclerosis sistémica progresiva), la enfermedad de Bournville (esclerosis tuberosa) y la enfermedad de Mönckeberg (esclerosis de la túnica media), presentando cada una tejidos indurados por los mecanismos mencionados. Los términos induración y esclerosis se usan en ocasiones de forma intercambiable, como si fueran sinónimos.

- Conjunto de placas de desmielinización, de un milímetro a varios centímetros, existentes en el tejido nervioso en la enfermedad denominada

esclerosis múltiple.

Esclerosis subcondral: Eburnación, aumento de la densidad y dureza del tejido óseo subcondral con aspecto de hueso liso y pulido; en la radiografía se manifiesta por aumento de la opacidad o densidad. Es un hallazgo característico de las enfermedades articulares degenerativas.

Sinónimos: Condensación subcondral, eburnación subcondral, osteocondensación subcondral, osteoesclerosis subcondral.

Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas de Salvat: Del griego *skleron* (duro). Endurecimiento o induración morbosa de los tejidos, especialmente del tejido intersticial o matriz extracelular de un órgano, consecutivo a inflamación u otros procesos patológicos.

Condensante: Adj. Que condensa; dicese de una forma de osteítis.

OSTEOCONDENSACIÓN: Sust. fem.: Osteoesclerosis.

OSTEOESCLEROSIS: Del griego *osteo* (hueso) + *esclerosis*. Término usado en alemán desde 1841. En inglés: *Osteosclerosis* or *eburnation*.

Definición: Lesión anatómica elemental del tejido óseo que consiste en la condensación o aumento de la densidad con engrosamiento de las trabéculas óseas y estrechamiento o desaparición de los conductos de Havers y de los espacios medulares; pueden aparecer zonas de necrosis por compromiso vascular intraóseo secundario.

En el examen macroscópico, el hueso presenta aspecto de marfil y, aunque es muy duro, resulta frágil por la alteración de la arquitectura ósea. La lesión puede ser localizada, como en la osteomielitis crónica, los tumores óseos osteoblásticos, la osteopoiquilia punteada o estriada, la melorreostosis y la enfermedad de Paget; o formas generalizadas, como en las diferentes osteopetrosis, picnodistosis, mastocitosis, intoxicación crónica por flúor y anemia osteoesclerótica.

Observación: Pueden usarse las variantes osteoesclerosis u osteocondensantes; la preferencia por una variante u otra depende de los gustos personales.

OPINIÓN PERSONAL:

De acuerdo con la investigación etimológica y gramatical, ambos términos son correctos: CONDENSANTE y ESCLEROSANTE. Sin embargo, se ha impuesto en la literatura médica universal el término esclerosante; de hecho, en la moderna Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders, solo aparece el término sclerotic bone diseases.

MASA ÓSEA Y ENFERMEDADES ESCLEROSANTES U OSTEOCONDENSANTES:

MECANISMOS PATOGENICOS IMPLICADOS EN LOS DIFERENTES SÍNDROMES

Antonio Iglesias Gamarra M.D.¹

La serie de patologías óseas esclerosantes u osteocondensantes se caracterizan por tener un aumento de la masa ósea a nivel del esqueleto y en sitios específicos. Se describen 59 patologías esclerosantes y se han aislado 50 genes como causales de la enfermedad, asociado además con alteraciones bioquímicas, moleculares y las señales intrínsecas relacionados con el recambio óseo, específicamente la formación ósea¹.

El trabajo de Bergen² y un grupo de investigadores europeos dirigidos por Gretl Hendrickx³ clasificaron estas patologías según los genes asociados y la terminología de la *Gene Ontology* (GO). Estas bases se apoyan en las investigaciones de Formosa y cols. (2021), Gregson y Duncan⁴ (2020), Hendrickx y cols. (2015) y Costantini y cols.⁵ (2022). Para ello, analizaron e implementaron diferentes tecnologías como la genómica, la proteómica y la metabolómica. El grupo de trabajo GEMSTONE (*Genomics of MusculoSkeletal traits Translational Network*) logró analizar las enfermedades que cursan con un aumento monogénico de la masa ósea.

Este aumento suele estar relacionado con una disminución de la reabsorción ósea y un incremento en la formación osteoblástica, lo que genera cambios en el acoplamiento entre osteoblastos y osteoclastos, favoreciendo, en última instancia, el anabolismo óseo.² Esta masa ósea se evalúa mediante densitometría, definida por un incremento generalizado en el Z-score > +2.5 en las áreas examinadas por absorciometría de rayos X de energía dual (DXA).

Los mecanismos modernos, elaborados a través de múltiples disciplinas (investigación básica, molecular, metabolismo, bioquímica, fisiología y ciencias clínicas como pediatría, medicina interna, epidemiología, genética, enfermedades huérfanas y endocrinología), permitieron un análisis profundo de la caracterización genética y las expresiones fenotípicas de estas

enfermedades. El enfoque de este capítulo son las enfermedades monogénicas de tipo esclerosante u osteocondensante, excluyendo los incidentalomas y la formación ectópica de hueso como la fibrodysplasia osificante progresiva.

Bergen y cols.², junto con el grupo de genética humana de Hendrickx², clasifican los genes relacionados con el incremento de la masa ósea según las vías de señalización y los procesos biológicos de la terminología GO (*Gene Ontology*). A continuación, analizaremos los diferentes genes, la señalización en las vías de la homeostasis ósea y el incremento de la masa ósea.²⁻⁵

1 Aumento de la señal canónica Wnt/ β -catenina: Esta vía induce variantes patogénicas en los genes SOST, LRP4, LRP5 y LRP6, incrementando la masa ósea en condiciones como la esclerosteosis y la enfermedad de Van Buchem. Se destaca el hallazgo de Boyden y cols.⁶ sobre la alta densidad ósea por mutación en LRP5. Estos fenotipos revelan un potencial osteoanabólico, generando huesos más resistentes. Asimismo, la pérdida de función (LOF) en SFRP4 se identificó en la enfermedad de Pyle, donde la ausencia de sFRP4 incrementa la vía canónica.²



Imagen obtenida de: Morshed S, et al. Sclerosteosis: A Rare, Sclerosing Bone Dysplasia in a Bangladeshi Male. *Series Endo Diab Met.* 2019.

Figura 1. Esclerosteosis. Radiografía representativa evidenciando el marcado engrosamiento cortical difuso y la hiperostosis craneal característica asociada a la vía *Wnt/β-catenina*.

2 Señalización TGF-β/ BMP-SMAD: Implica la activación del factor de crecimiento transformante β (TGF-β) y las proteínas morfogenéticas óseas (BMP), que regulan los factores de transcripción citoplasmática SMAD.² En algunos de estos mecanismos se observan variantes patogénicas con ganancia de función (Gain-of-Function o GOF) en el gen *TGFB1*, y variantes LOF en genes como *LEMD3* y *SMAD9*, lo que activa esta vía y permite un incremento de la masa ósea. La activación TGF-β/BMP-SMAD puede ocurrir durante toda la vida adulta, caracterizándose por un incremento local de la osificación.¹ Las variantes GOF en *SMAD3* incrementan la masa ósea endosteal en pacientes con melorreostosis. Por otro lado, en la osteopoiquilosis, la dermatosteopoiquilosis y el síndrome de Buschke-Ollendorff, se observa una mutación del gen *LEMD3*.²



Imagen obtenida de: Suárez Bordón S, et al. Melorreostosis: presentación de un caso clínico. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2015.

Figura X. Melorreostosis. Lesión hiperostótica mostrando el característico signo radiológico de “cera derretida”. Se aprecia además una angulación del radio secundaria a una fractura antigua filiada a la edad de 14 años.

3 Diferenciación osteoblástica: Las variantes patogénicas afectan genes que codifican factores de diferenciación osteoblástica como *DLX3* y *SP7* (Osterix). Esto genera alteraciones con aumento de la masa ósea en la hiperostosis craneal, acompañada de fragilidad ósea y displasia tricodontoósea.²

4 Reabsorción ósea: Los defectos en la reabsorción ósea, debidos a la alteración del reclutamiento, diferenciación y capacidad resorptiva, generan osteopetrosis. Esta se expresa fenotípicamente con un aumento del grosor y la densidad ósea, pero paradójicamente predispone a la fragilidad y fracturas. Un factor importante es el incremento de la cadena ligera kappa, que potencia las células B y activa el factor NF-κB, señalizando la diferenciación de los osteoclastos. Esto se ha demostrado en la osteopetrosis pobre en osteoclastos, causada por variantes patogénicas en *TNFSF11* (RANKL), *TNFRSF11A* (RANK) e *IKBKG* (NEMO).² En contraste, la osteopetrosis rica en osteoclastos suele generarse por variantes LOF que regulan genes afectando la función del osteoclasto en la matriz ósea,¹ tales como *CA2*, *TCIRG1*, *CLCN7* y *OSTM1* (alteraciones en la acidificación o matriz extracelular). Nuevas variantes descritas en formas de masa ósea alta incluyen *PLEKHM1* y *SNX10* (tráfico de proteínas), y la mutación *SLC29A3* en la disosteoesclerosis.²

5. Nuevos procesos biológicos con potencial anabólico para el tejido óseo. Algunas variantes patogénicas en genes que codifican transportadores transmembrana suelen causar aumento de la masa ósea, sin causar manifestaciones extraesqueléticas. Las variantes que generan daño son *SLC39A14* y *ANO5*, que codifican transportadores con una función importante en los osteoblastos, los cuales a la vez incrementan la masa ósea, provocando condiciones como la hiperostosis craneal interna y la displasia gnatodiafisaria.

La disfunción de los osteoclastos, asociada a la mutación de los genes *SLC29A3* y *SLC4A2*, que codifican transportadores de nucleósidos y de aniones respectivamente, causa la disosteoesclerosis y la osteopetrosis recesiva tipo Ikegawa.²

Los genes implicados en el aumento de la masa ósea que codifican enzimas incluyen *COX4I2*, *PTDSS1* y *DHCR24*. Estos se asocian con insuficiencia pancreática, anemia diseritropoyética e hiperostosis del

calvario; con la displasia hiperostótica de Lenz-Majewski y con la desmosterolosis. Otros genes, como POLR3B y POLR3GL, que codifican subunidades de la enzima ARN polimerasa III (relacionadas con el ADN), presentan variantes patogénicas que generan hiperostosis endóstica.

6 Otros genes que participan en el aumento de la masa ósea: Se han identificado otros mecanismos regulatorios:²⁻⁵

1. Reguladores de las moléculas de adhesión: Como GJA1 y FERMT3; este último genera la osteopetrosis con defecto en la función de la adhesión leucocitaria

2- Regulación del transporte y metabolismo de las prostaglandinas: Como en la displasia hematodiartróica de Ghosal.

3. Regulación de la actividad catalítica:

a. **COX4I2:** Genera la hiperostosis del calvario con insuficiencia pancreática y anemia diseritropoyética.

b. **Displasia hiperostótica de Lenz-Majewski** (relacionada con el gen PTDS1 mencionado anteriormente).

4.Regulación de la vía RAS-MAPK-ERK: MAP2K1: Genera melorreostosis aislada.

- **KRAS (mosaico somático):** Genera melorreostosis aislada.

5. Regulación de la actividad de la ARN Polimerasa III:

- **POLR3B:** Genera hipoplasia cerebral con hipeendóstica.
- **POLR3GL:** Genera estatura corta, oligodoncia, facies dismórficas, retardo motor y esclerosis

2. Bergen DJM, Maurizi A, Formosa MM, McDonald GLK, El-Gazzar A, Hassan N, et al. High bone mass disorders: new insights from connecting the clinic and the bench. *J Bone Miner Res.* 2023;38(2):229-45. doi: 10.1002/jbmr.4756.

3. Hendrickx G, Borra VM, Steenackers E, et al. Conditional mouse models support the role of SLC39A14 (ZIP14) in Hyperostosis Cranialis Interna and in bone homeostasis. *PLoS Genet.* 2018;14(4):e1007321. doi: 10.1371/journal.pgen.1007321.

4. Gregson CL, Duncan EL. The genetic architecture of high bone mass. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:595653. doi: 10.3389/fendo.2020.595653.

5. Costantini A, Mäkitie RE, Hartmann MA, Fratzl-Zelman N, et al. Early-onset osteoporosis: rare monogenic forms elucidate the complexity of disease pathogenesis beyond type I collagen. *J Bone Miner Res.* 2022;37(9):1623-41. doi: 10.1002/jbmr.4642.

6. Boyden LM, Mao J, Belsky J, Mitzner L, Farhi A, Mitnick MA, et al. High bone density due to a mutation in LDL-receptor-related protein 5. *N Engl J Med.* 2002;346(20):1513-21. doi: 10.1056/NEJMoa013444.

7. Sobacchi C, Schulz A, Coxon FP, Villa A, Helfrich MH. Osteopetrosis: genetics, treatment and new insights into osteoclast formation. *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9(9):522-36. doi: 10.1038/nrendo.2013.137.

REFERENCIAS:

1. Unger S, Ferreira CR, Mortier GR, Ali H, Bertola DR, Calder A, et al. Nosology of genetic skeletal disorders: 2023 revision. *Am J Med Genet A.* 2023;191(5):1164-209. doi: 10.1002/ajmg.a.63132.

OTROS FACTORES RELACIONADOS CON EL AUMENTO DE LA MASA ÓSEA

Antonio Iglesias-Gamarra¹

Las diferentes líneas celulares que participan en la diferenciación terminal de una línea celular hasta la diferenciación estable de la masa ósea, a través de la transdiferenciación de las líneas celulares, son algunos mecanismos que se requieren ir aclarando, debido a la expresión de genes, los mecanismos de señalización y toda su regulación, así como la diferenciación y madurez celular que participan en la formación de la masa ósea total. Por ello, la formación de una masa ósea elevada es aún más compleja para entender las diferentes patologías esclerosantes óseas.

Estos mecanismos se empezaron a clarificar un poco con la esclerosteosis, cuyos pacientes tienen una masa ósea grande, al analizar y estudiar la vía canónica Wnt (que está relacionada con el desarrollo óseo y su homeostasis) debido a la mutación asociada a la pérdida de la función *SOST*. Esto se logró en 2001 a través de la investigación de Brunkow, Gardner, Van Ness y cols.¹ en pacientes con esclerosteosis, y en el 2002 por Balemans y cols.² en la enfermedad de Van Buchem.



Imagen de referencia clínica (Dominio Público/CC BY).

Figura 1. Enfermedad de Van Buchem. Evidencia radiográfica de hiperostosis endóstica y engrosamiento cortical, manifestaciones clásicas derivadas de la alteración en la vía canónica Wnt por la pérdida de función *SOST*

El gen *SOST*, que codifica para la esclerostina, actúa como un inhibidor endógeno de las señales Wnt.^[1,2] A partir de los estudios de Gong y cols.³ en el 2001, Little y cols.⁴ en el 2002 y Boyden y cols.⁵ en el 2002, se establece que el *LRP5* (LDL-receptor-related protein 5) y sus mutaciones están relacionadas con el hueso y las enfermedades autosómicas dominantes con aumento de la masa ósea. Estos hallazgos empezaron a clarificar la explicación de cómo se genera la masa ósea alta en la esclerosteosis y en la enfermedad de Van Buchem. Las variantes patogénicas de *LRP5* a nivel de la primera hélice beta permiten que el receptor no responda a la esclerostina (que actúa como un inhibidor endógeno), estableciendo la posibilidad de la acción de la esclerostina sobre la vía Wnt como causa de los fenotipos con masa ósea alta, que además genera complicaciones otoneurológicas, torus palatino y enfermedades esclerosantes.

Los estudios de incidencia sobre las enfermedades esclerosantes son difíciles de establecer por desconocimiento de estas enfermedades, ya que no se informan en los registros de salud. No existe consenso sobre la definición de masa ósea elevada. Varios estudios sobre densitometría en casos con elevada masa ósea se han realizado, desde el estudio de Whyte⁶ en el año 2005, donde plantea utilizar el Z-Score $> +2.5$. El punto de corte (cut-off) determinado por el Z-score de ≥ 4 en columna lumbar o cadera se utilizó en un estudio multicéntrico con 335.115 estudios de DEXA en 15 centros del Reino Unido, realizado por Gregson y cols.⁷ en el 2012. Con esta definición, la prevalencia fue de 5/1000 estudios. Se descartaron algunas causas relacionadas con artefactos como la espondiloartrosis, los sindesmoftos, calcificaciones vasculares y la hiperostosis. Se analizó la población con elevada masa ósea con un Z-Score de $\geq +3.2$ en L1, un Z-score $\geq +1.2$ en la cadera, o un Z-score de $\geq +3.2$ en la cadera total y un Z-score de $\geq +1.2$ en L1; el cut-off se escogió de $> +3.2$. El grupo concluyó que la mejor definición es un Z-score $\geq +2$.^{6,7,8,9}

Más de 462 formas de displasias esqueléticas han sido reconocidas; la mayoría son de tipo monogé-

¹ Profesor Titular de la Facultad Medicina, Universidad Nacional, BogotáColombia

nica y se han caracterizado 45 con osteoesclerosis y osteopetrosis, en las cuales se han implicado 40 genes, de acuerdo a la Nosología y clasificación de las enfermedades esqueléticas genéticas publicada en la revista *Am J Med Genet* en el 2019 por Mortier, Cohn, Cormier-Daire, Hall, Krakow, Mundlos y cols.⁸

En el artículo de Celia L. Gregson, Sarah A. Hardcastle, Cyrus Cooper y Jonathan H. Tobias⁹ en la revista *Rheumatology* de 2013, proponen una clasificación de las causas de enfermedades con masa ósea alta (HBM) de acuerdo a los estudios densitométricos.

El punto 1 o “artefactual” (que al traducirlo al español como artefacto no es un término adecuado), ver a continuación: “*Artefactual causes of raised BMD, no true increase in bone mass*” (Enfermedades que simulan un aumento de la masa ósea):

4. Osteoartritis.
5. DISH (Hiperostosis esquelética idiopática difusa).
6. Espondilitis anquilosante.
7. Calcificaciones vasculares.
8. Talasemia mayor.
9. Abscesos abdominales.
10. Colelitiasis.
11. Cálculos renales.
12. Osteodistrofia renal.
13. Acromegalia.
14. Mastocitosis.
15. Implantes de silicona en los glúteos.
16. Enfermedad de Gaucher.
17. Bario intestinal.
18. Metales en cirugía.
19. Laminectomía.
20. Vertebroplastia y cifoplastia.
21. Osteomalacia axial.
22. Obesidad mórbida.
23. Osificación del ligamento longitudinal posterior.

Nota: En mi criterio no encuentro ninguna relación con un aumento de la masa ósea.

Causas verdaderas que incrementan la masa ósea y la densidad: Se informa de algunas enfermedades localizadas adquiridas como:

17. Enfermedad de Paget.
18. Hipofosfatasia.
19. Tumores primarios como osteoblastomas.

20. Metástasis secundaria a tumores como el de próstata.

FORMAS GENERALIZADAS ADQUIRIDAS:

1. Fluorosis.
2. Osteodistrofia renal.
3. Acromegalia.
4. Hepatitis C asociada con hiperostosis ósea.
 - f. Mielofibrosis
5. Mastocitosis

LAS CONGÉNITAS TIENEN 4 ÍTEMS QUE RESUMIMOS A CONTINUACIÓN:

1. **Reducción de la reabsorción ósea:**
 - a. **Osteopetrosis.** (*Corregido: el original decía Osteoporosis, lo cual es opuesto*)
 - b. Picnodisostosis.
 - c. Osteopoiquilosis.
 - d. Melorreostosis.
2. **Incremento en la formación ósea:**
 - a. Esclerosteosis.
 - b. Enfermedad de Van Buchem.
 - c. LRP5 HBM (High Bone Mass).
 - d. LRP4 HBM.
 - e. Displasia craneometafisaria.
3. **Alteración de la formación y de la absorción ósea:**
 - a. Enfermedad de Camurati-Engelmann.
 - b. Enfermedad de Ghosal.

4. Aumento de la masa ósea total no explicada.

A pesar de los grandes avances en la regulación del aumento y disminución de la masa total ósea, uno de los aspectos que se desconocen es el papel de los progenitores mesenquimales, especialmente el papel de las células que se derivan de las células estromales mesenquimales, que es la población que se genera, se renueva y tiene la habilidad para diferenciarse en osteoblastos, condrocitos y adipocitos.

Uno de los mecanismos interrelacionados con las células (*vide supra*) es su organización estructural y la regulación de señales moleculares específicas como la vía NF-κB y la polimerización, con la cual se modula la función osteo-endocrina. Sart y cols.¹⁰ enfatizan la importancia de la heterogeneidad espa-

cial con agregados celulares que participan en la organogénesis (formación de la masa ósea) y en la reparación tisular. Estos mecanismos se están dilucidando para lograr entender adecuadamente estas patologías y así, de esta manera, se pueda establecer un tratamiento en un futuro.

Otra de las dificultades es entender la osteoesclerosis localizada, especialmente en el cáncer de próstata y en mama. Sottnik, Zhang y Keller¹¹ analizaron la vía Wnt y los inhibidores de la Wnt en los procesos metastásicos. Se plantea la posibilidad de cambios dinámicos en la homeostasis ósea que ocurren en algunos procesos malignos, como el cáncer de próstata, en el que se puedan generar factores paracrinós anabólicos que aumenten la masa ósea y generen la osteoesclerosis.

Otros mecanismos que se observan en la fluorosis, hepatitis C asociada a osteoesclerosis, mielofibrosis, una variante de mieloma (síndrome de POEMS), linfoma y los cánceres de próstata y de glándula mamaria pueden causar osteoesclerosis; estos mecanismos no están claramente establecidos. Algunos consideran como causal de masa ósea elevada la enfermedad ósea de Paget y la displasia fibrosa del hueso. El interés de nuestro libro es la descripción de las enfermedades genéticas asociadas a la elevada masa ósea (Ver Capítulo sobre Genética).

La mutación del gen *SQSTM1* (p62) ocurre en un 4 % de las familias y en la Enfermedad Ósea de Paget (EOP) en un 10 %; es esporádico en algunos síndromes parecidos.³ La EOP, así como la hiperfosfatasa, la osteólisis expansiva familiar, la enfermedad de Paget juvenil, la enfermedad de Paget de tipo familiar que se inicia a una edad más temprana y la enfermedad ósea panostótica expansiva, son enfermedades de tipo genético con mutaciones a nivel de la vía RANK-NF-κB. Son entidades con elevada masa ósea que no se explican muy bien.

Se han identificado algunos casos con elevada masa ósea, especialmente en el Reino Unido por Celia L. Gregson y Emma L. Duncan,¹² en los que identificaron un portador de esclerosteosis con moderada masa ósea elevada debido a una mutación heterocigota del *SOST*; este grupo no ha identificado casos de esclerosteosis autosómica recesiva debido a una mutación del *LRP4* o *LRP6* en el Reino Unido, pero sí han descubierto la mutación del *LRP5*.

CONCLUSIONES

Este libro solo describe la información de las enfermedades esclerosantes u osteocondensantes generalizadas. No se incluyen patologías localizadas que generan osteoesclerosis e hiperostosis como el osteoma, el osteoblastoma, el síndrome de Gardner; algunos tumores benignos como en la enfermedad de Ollier, el síndrome de Maffucci, la exostosis hereditaria múltiple; algunos tumores malignos como el sarcoma osteogénico, el tumor de Ewing; enfermedades hematológicas como la mielofibrosis y la osteomielofibrosis, o el mieloma múltiple osteoesclerótico. Tampoco se incluyen lipodosis infiltrativas como la histiocitosis X, la enfermedad de Hand-Schüller-Christian, la enfermedad de Fabry; ni la osteoesclerosis asociada a agentes químicos como la fluorosis endémica, el síndrome lácteo-alcalino, intoxicación por plomo y bismuto, la hipervitaminosis D, hipercalcemia idiopática de la infancia; ni algunas alteraciones reumáticas así como la osificación del ligamento posterior.¹³

REFERENCIAS

1. Brunkow ME, Gardner JC, Van Ness J, Paeper BW, et al. Bone dysplasia sclerosteosis results from loss of the *SOST* gene product, a novel cysteine knot-containing protein. *Am J Hum Genet.* 2001 Mar;68(3):577-89.
2. Balemans W, Patel N, et al. Identification of a 52 kb deletion downstream of the *SOST* gene in patients with van Buchem disease. *J Med Genet.* 2002 Feb;39(2):91-7.
3. Johnson ML, Gong G, Kimberling W, Recker SM, Kimmel DB, Recker RB. Linkage of a gene causing high bone mass to human chromosome 11 (11q12-13). *Am J Hum Genet.* 1997 Jun;60(6):1326-32.
4. Little RD, Recker RR, Johnson ML. High bone density due to a mutation in LDL-receptor-related protein 5. *N Engl J Med.* 2002 Sep 19;347(12):943-4.

-
- 5.** Boyden LM, Mao J, Belsky J, Mitzner L, Farhi A, Mitnick MA, Wu D, Insogna K, Lifton RP. High bone density due to a mutation in LDL-receptor-related protein 5. *N Engl J Med*. 2002 May 16;346(20):1513-21.
 - 6.** Whyte MP. Misinterpretation of osteodensitometry with high bone density: BMD Z > or = + 2.5 is not “normal”. *J Clin Densitom*. 2005 Spring;8(1):1-6.
 - 7.** Gregson CL, Steel SA, O'Rourke KP, et al. 'Sink or swim': an evaluation of the clinical characteristics of individuals with high bone mass. *Osteoporos Int*. 2012 Feb;23(2):643-54.
 - 8.** Mortier GR, Cohn DH, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Mundlos S, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. *Am J Med Genet A*. 2019 Dec;179(12):2393-2419.
 - 9.** Gregson CL, Hardcastle SA, Cooper C, Tobias JH. Friend or foe: high bone mineral density on routine bone density scanning, a review of causes and management. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Jun;52(6):968-85.
 - 10.** Sart S, Tsai AC, Li Y, Ma T. Three-dimensional aggregates of mesenchymal stem cells: cellular mechanisms, biological properties, and applications. *Tissue Eng Part B Rev*. 2014 Oct;20(5):365-80.
 - 11.** Sottnik JL, Hall CL, Zhang J, Keller ET. Wnt and Wnt inhibitors in bone metastasis. *Bonekey Rep*. 2012 Jul 4;1:101.
 - 12.** Gregson CL, Poole KE, McCloskey EV, Duncan EL, Rittweger J, Fraser WD, Smith GD, Tobias JH. Elevated circulating Sclerostin concentrations in individuals with high bone mass, with and without LRP5 mutations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Aug;99(8):2897-907.
 - 13.** Frame B, Honasoge M, Kottamasu S. Osteosclerosis, Hyperostosis and Related Disorders. Chapter 2: Clinical Disorders Associated with Osteosclerosis and Hyperostosis. New York: Elsevier; 1987. pp. 22–27.

NOSOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES OSTEOCONDENSANTES Y ESCLEROSANTES

Katherine Martínez de Hoyo López, MD¹, Rudolph Martinez de Hoyo, MD²

INTRODUCCIÓN

En este capítulo describimos la historia de la nosología de las enfermedades osteocondensantes (displasias óseas osteocondensantes) como un subgrupo de las patologías óseas según la clasificación de las enfermedades constitucionales del hueso, las cuales en su mayoría se asocian a una alteración genética del esqueleto.

Los trastornos óseos son parte de la carga genética de la humanidad y su existencia en la prehistoria está documentada por hallazgos arqueológicos. Las displasias óseas son un grupo de enfermedades caracterizadas por una anomalía estructural generalizada del tejido óseo y cartilaginoso. Las malformaciones óseas pueden acompañar a un gran número de cuadros malformativos, deformativos y disruptivos. Dentro del campo de la dismorfología, definimos la malformación como la alteración morfológica debida a un fallo intrínseco de la programación; la displasia como una organización anómala de los distintos tejidos que componen un órgano o estructura como el hueso; la *disrupción* como la alteración morfológica debida a la acción de una noxa que interfiere en el proceso de desarrollo; y la deformación como la alteración morfológica debida a fuerzas mecánicas. Las alteraciones morfológicas óseas pueden ser de tipo disruptivo, deformativo, malformativo o displásico; mientras que las causas malformativas o displásicas suelen tener un origen genético, los procesos disruptivos y deformativos son debidos más a causas “ambientales”¹.

Las displasias esqueléticas, trastornos genéticos del desarrollo esquelético, tienen fama de ser un grupo difícil de enfermedades. Son difíciles de diagnosticar; gran parte de esto deriva de su rareza (incluso las displasias esqueléticas más comunes solo afectan a aproximadamente una de cada 25.000 personas), su heterogeneidad (se han reconocido más de 450 entidades distintas) y la inespecificidad de los hallazgos clínicos, con fenotipos definidos en gran medida por la apariencia radiológica del esqueleto, que requieren

una interpretación experta. La mayoría de los datos disponibles sobre este tema provienen del ECLAMC (Estudio Colaborativo Latinoamericano sobre Malformaciones Congénitas), un estudio de casos y controles basado en hospitales sobre defectos de nacimiento en centros de maternidad de países de América del Sur, establecido en 1967. Desde el punto de vista epidemiológico, la prevalencia de displasias esqueléticas es de 3,2 por 10.000 nacimientos en nueve países de América del Sur incluidos en la red ECLAMC, la estimación más precisa no solo en América Latina sino en todo el mundo.²

Más recientemente se ha creado la ERN BOND (*European Reference Network on Rare Bone Diseases*), la Red Europea de Referencia sobre Enfermedades Óseas Raras; es una de las 24 redes aprobadas con la misión específica y continua de implementar medidas que faciliten la prestación de atención multidisciplinaria, holística, continua, centrada en el paciente y participativa, apoyándolos en la plena realización de sus derechos humanos fundamentales. ERN BOND incluye un total de 53 centros de experiencia de 20 países europeos. Su estructura de gobierno, instalada en marzo de 2017, incluye comités operativos, consultivos y de toma de decisiones, compuestos por expertos en el campo y representantes de los pacientes, garantizando que se tengan en cuenta su voz y sus perspectivas.³

Las displasias esqueléticas también son difíciles de tratar: hasta los últimos años, la mayoría de estas afecciones han eludido el tratamiento médico específico, y el tratamiento quirúrgico generalmente está reservado para complicaciones potencialmente mortales. Dos desarrollos modernos han cambiado este panorama. Primero, el uso cada vez más extendido de la secuenciación de próxima generación (*Next Generation Sequencing, NGS*), tanto en la investigación como en los dominios clínicos, ha resultado en el rápido desentrañamiento de la base genética de la gran mayoría de estos trastornos. Después de la undécima revisión de la nosología de los trastornos

1 Médica U. de Bosque; Hospitalaria en investigación. Fundación Santa Fe de Bogotá

2 Médico Universidad Nacional, Miembro Sociedad Colombiana de Historia de la Medicina

genéticos esqueléticos publicada en 2023, hay 771 entidades asociadas con 552 mutaciones Genéticas.⁴ Esto ha dado como resultado un uso más sistemático de las pruebas genéticas en la práctica clínica para establecer un diagnóstico, generalmente realizado mediante la aplicación de un panel de genes o secuenciación del exoma completo, que tiene lugar al principio del proceso de evaluación en muchos centros. Es importante destacar que las pruebas genéticas no han llevado al final del papel del fenotipo radiológico de las displasias esqueléticas. o radiológico de las displasias esqueléticas.⁵

La información epidemiológica de estas patologías a nivel latinoamericano y en nuestro país es escasa,⁶ pues muchas de estas son consideradas enfermedades huérfanas, definidas por el Estado Colombiano (Congreso de la República) como “aquellas crónicamente debilitantes, graves, que amenazan la vida y con una prevalencia menor de 1 por cada 5.000 personas; comprenden las enfermedades raras, las ultrahuérfanas y las olvidadas” (Artículo 140 Ley 1438 de 2011, Ley 1392 de 2010, Decreto 1954 de 2012, Resolución 430 de 2013 y Resolución 3681 de 2013). Las enfermedades Huérfanas-Raras constituyen un grupo amplio y variado de trastornos que afectan a un reducido número de personas o una proporción baja de la población general. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que existen cerca de 7.000 enfermedades Huérfanas-Raras que afectan al 7% de la población mundial, aunque las estimaciones varían de acuerdo con las definiciones legales establecidas por cada país.⁷

En Colombia, algunas de estas enfermedades osteocondensantes ya han sido incluidas en el listado de enfermedades reconocidas por el decreto 5265 de 2018 del Ministerio de Salud y Protección Social. La atención de estas enfermedades en el país no es ajena a las dificultades reportadas en otros lugares del mundo relacionadas con el diagnóstico oportuno; por ello, y ante la poca disponibilidad de pruebas diagnósticas para este tipo de trastornos en el Plan Obligatorio de Salud (POS - Mi Plan), el país ha iniciado el proceso de evaluación de nuevas opciones para ser integradas a los Planes de Beneficios a todos los afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS). Ante la falta de tratamientos disponibles, el Decreto 481 de 2004 emitido por el INVIMA permite la importación de medicamentos vitales cuando estos no se encuentran disponibles

en el país y son imprescindibles para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de los pacientes.

Los primeros esfuerzos en este campo fueron principalmente nosológicos, con la delimitación de un número cada vez mayor de entidades, posteriormente agrupadas o divididas de otras, quedando pocas como se estableció originalmente. La definición de displasias esqueléticas como entidades causales fue para entonces —y, en cierta medida, todavía lo es— basada en función de la estructura familiar, la presencia o ausencia de consanguinidad parental, las manifestaciones clínicas y la edad paterna⁸. Según la porción ósea afectada, pueden ser rizomélicas (porción proximal: brazo y muslos), mesomélicas (porción media: antebrazo y pierna) y acromélicas (porción distal: mano y pie) o combinaciones de los diferentes tipos.

Como señaló Jürgen Spranger en su libro⁸: Estos esfuerzos culminaron en varias monografías tempranas, por ejemplo, de Mørch (1941) y A. Birch-Jensen (1949) sobre defectos de las extremidades superiores en Copenhague, Hobaek (Noruega, 1961), Lamy y Maroteaux (París), Rubin (Estados Unidos, 1964) y Grebe (1964). Otros contribuyentes anteriores fueron miembros del Laboratorio Galton, también R.R. Gates en Londres (1946) y Hanhart en Suiza. Los refinamientos de la técnica radiológica, la histología ósea, la histoquímica y la química del colágeno condujeron a una mejora gradual de la nosología y una comprensión más profunda de la patogénesis. En una reunión de la Sociedad Europea de Radiología en París en 1968, un grupo de expertos consideró la nosología en las displasias esqueléticas, con Jürgen Spranger (pediatra, genetista y radiólogo) haciendo la distinción biológica fundamental entre displasia esquelética y disostosis. La primera edición del libro de Langer, Spranger y Wiedemann fue un hito en este campo al combinar avances clínicos, radiológicos, genéticos e histológicos en vísperas de una importante reorganización molecular de nuestra comprensión basada, en parte, en el importante concepto de Spranger de las familias de displasias esqueléticas identificadas con base a criterios radiológicos y patogénicos.⁸

Las displasias óseas esclerosantes se caracterizan por grados variables de aumento de la densidad esquelética y modelamiento anormal. Difieren en su curso, pronóstico y antecedentes genéticos, y por esta razón la precisión diagnóstica es crucial. En la

mayoría, esto se logra mediante el reconocimiento de las manifestaciones radiográficas características y, en consecuencia, el radiólogo desempeña un papel clave en el tratamiento de pacientes con estas afecciones. Gran parte de la confusión que rodea a las displasias óseas esclerosantes ha surgido debido a problemas semánticos.⁹

La evolución histórica se detalla en el libro clásico de Beighton,⁹ donde destaca que la historia reciente de estas displasias comenzó en Alemania cuando Albers-Schönberg (1904)¹⁰ publicó “radiografías de una enfermedad ósea rara” en relación con un hombre joven con una mayor densidad del esque-

leto.¹¹ Siguieron informes esporádicos y el término “osteopetrosis” o “huesos pedregosos” entró en uso general.

Durante el siguiente cuarto de siglo, fueron delineadas la osteopoiquilosis,¹² la melorreostosis,¹³ la osteopatía estriada^{14,15} y la displasia diafisaria.^{16,17} Se informaron muchos pacientes con osteopetrosis “atípica” y más tarde se hizo evidente que esta designación abarcaba numerosas entidades distintas. En el mismo período, la distorsión facial por sobrecrecimiento óseo a menudo se denominaba leontiasis ossea.

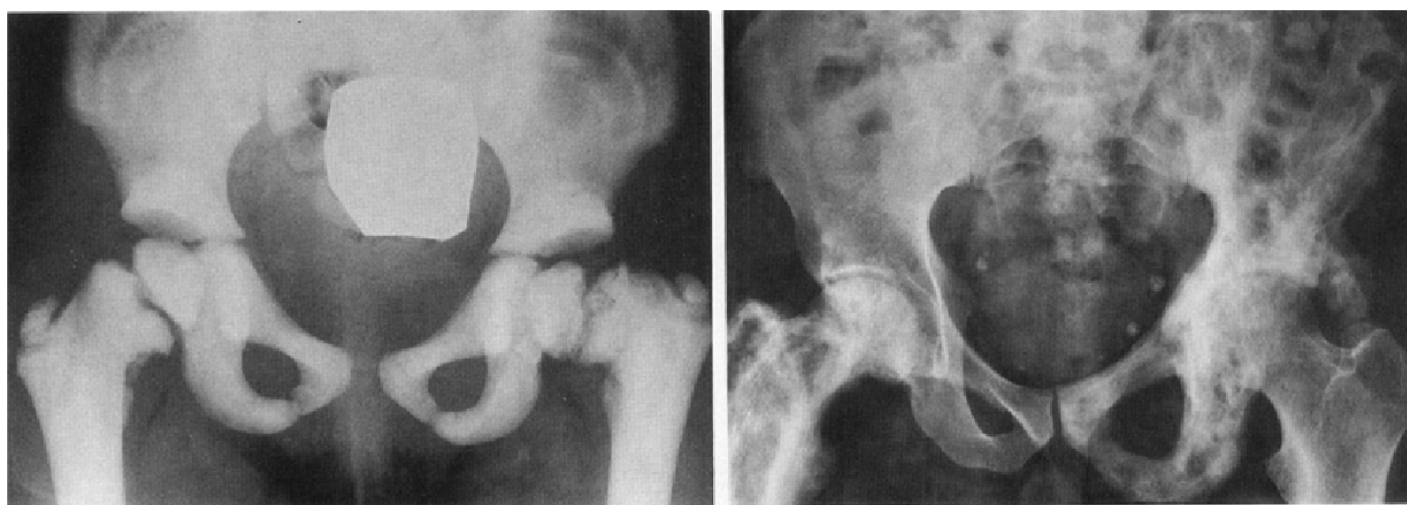


Figura 1. Osteopetrosis (Enfermedad de Albers-Schönberg). Radiografía AP de pelvis y fémures proximales. Se observa un aumento masivo, simétrico y homogéneo de la densidad ósea (“huesos de mármol”), con borramiento del canal medular y pérdida de la diferenciación corticomedular. (Fuente: Imagen de referencia clínica).

Retrospectivamente, se pueden hacer diagnósticos firmes de displasias óseas esclerosantes específicas en una serie de individuos que previamente se habían agrupado en estas categorías generales. La displasia craneometafisaria y la enfermedad de Pyle fueron diferenciadas por Jackson et al. (1954) y las observaciones de estos investigadores fueron confirmadas por Gorlin et al. (1970).¹⁸ Durante el mismo período, Bakwin y Eiger¹¹ (1956) describieron la afección actualmente conocida como osteoectasia con *hiperfosfatasa*²⁹, mientras que Truswell¹⁹ (1958) encontró la “osteopetrosis con sindactilia”, ahora denominada esclerosteosis. Otros trastornos delineados en esta época incluyen la displasia craneodiafisaria,²⁰ la picnodisostosis,²¹ la osteodisplasia,²² la disosteosclerosis²³ y la displasia frontometafisaria (Gorlin y Cohen).²⁴

Se ha reconocido una mayor heterogeneidad en varias de estas condiciones, y en la mayoría, se ha determinado el trasfondo genético. Las displasias óseas esclerosantes se discutieron en la edición de 1951 del Atlas de afecciones generales del esqueleto de Sir Thomas Fairbank y fueron revisadas por RUBIN (1964) en su *Clasificación dinámica de displasias óseas*.²⁵ Un avance significativo en la comprensión tuvo lugar cuando Gorlin y Cohen²⁴ et al. (1969) publicaron su análisis crítico de displasias e hiperostosis craneotubulares genéticas. Tiempo después, las condiciones en estos grupos se revisaron ampliamente en una edición de *Progress in Pediatric Radiology* dedicada a las enfermedades intrínsecas de los huesos (KAUFMANN 1973).²⁶

Posteriormente, Spranger⁸ plantea en su libro que “el

descubrimiento de bases cromosómicas y bioquímicas para sus observaciones debe haber tranquilizado a los pediatras y genetistas de que lo que estaban observando era real, y esto les liberó la mente". Esta libertad para reconocer el trastorno genético en la década de 1960 culminó en las Conferencias de Defectos de Nacimiento (*Birth Defects Conferences*), una primera serie de las cuales se organizó entre 1969 y 1971 en el Hospital Johns Hopkins.

En 1969, un grupo de expertos convocados por el Dr. Pierre Maroteaux se reunió en París bajo los auspicios de la Sociedad Europea de Radiólogos Pediátricos y formuló una nomenclatura para enfermedades constitucionales del hueso. Su objetivo principal era unificar la terminología a nivel internacional y enfatizaron que no habían intentado producir una clasificación de los trastornos óseos. Las displasias óseas esclerosantes se enumeraron en la Nomenclatura de París bajo el subtítulo "anomalías de densidad, de estructura diafisaria cortical o modelado metafisario o ambos" (Maroteaux, 1970).²⁶ La nomenclatura se actualizó en 1977 y en años posteriores (ver Tabla 1).²⁷

ENFERMEDADES CONSTITUCIONALES ÓSEAS

Las enfermedades constitucionales óseas (ECO) son un conjunto de trastornos, amplios y heterogéneos, cuya característica común es el fracaso en alguno de los sistemas celulares del hueso, lo que da lugar a anomalías en la transformación del tejido óseo primitivo en hueso maduro. Su expresión clínica y radiológica se puede manifestar por alteraciones en el crecimiento total (disminución de talla o enanismo) o parcial (hipoplasia o aplasia), anomalías en el modelado (forma) del hueso y alteraciones (por exceso o por defecto) en la densidad ósea. En el esquema clásico, las ECO —también denominadas enfermedades intrínsecas del hueso— se subdividían en dos grandes grupos: osteocondrodisplasias (displasias y distrofias) y malformaciones óseas (o disostosis). Aunque existe cierto grado de solapamiento entre ambas categorías, esta diferenciación, con variaciones a lo largo del tiempo, se ha considerado útil al menos desde el punto de vista teórico-conceptual²⁸.

PERSPECTIVA HISTÓRICA DE UNA DIFÍCIL TAREA: CLASIFICAR LO DIVERSO Y SIMPLIFICAR LO COMPLEJO

Sin duda, el gran logro de la primera nomenclatura fue establecer una base sólida, evitando ideas equívocas y eliminando un buen número de términos y epónimos carentes de sentido. El sistema subdividía las «enfermedades constitucionales del hueso» —un total de 128 entidades sin contar las anomalías cromosómicas y las secundarias a enfermedades extraesqueléticas (grupos que no se desglosaron)— en 3 categorías principales: las de patogenia desconocida, las de patogenia conocida y las secundarias a alteraciones en sistemas extraesqueléticos (endocrinas, hematológicas, etc.).²⁸

Salvo por la inclusión de algunas nuevas entidades, la primera y la segunda revisión, emitidas en 1977 y 1983 respectivamente (Tabla 1), no aportaron cambios sustanciales.²⁷ Con algunos matices, ambas mantenían los criterios morfológicos de la propuesta inicial, así como el término «nomenclatura», y el ámbito de aplicación abarcaba al conjunto de las ECO. La tercera revisión, publicada en 1992, introdujo una variación importante al hablarse por primera vez de «clasificación» y focalizando su área de interés en las osteocondrodisplasias, grupo que aparecía notablemente expandido, en detrimento de las disostosis, que el comité reconoció ser incapaz de abordar con solvencia. Además, la clasificación, con unas 200 entidades, se basaba en criterios radiológicos, eliminando rasgos clínicos como la edad de comienzo y la historia natural debido a su variabilidad y, en ocasiones, inconsistencia. Por último, aunque incluía por primera vez el número MIM (Mendelian Inheritance in Man, del catálogo de McKusick) y alguna otra información genética, se reconoció que el conocimiento de las ECO era aún demasiado fragmentario para intentar una clasificación causal.

Sin embargo, en la siguiente revisión, publicada en 1998, la identificación de un buen número de los trastornos enzimáticos y celulares subyacentes permitió que por primera vez se elaborase una «nomenclatura y clasificación» con un enfoque causal. A pesar de los avances, esta cuarta revisión seguía limitándose casi en exclusiva al grupo de las osteocondrodisplasias, excluida la mayoría de las malformaciones óseas o disostosis que el grupo de expertos seguía considerándose incapaz de abordar. En esta propuesta, las

categorías en las que inicialmente se subdividían las osteocondrodisplasias se sustituyeron por 32 grupos formados por entidades razonablemente homogéneas, con una diferenciación nítida entre ellos. No fue hasta la 5.^a revisión, emitida en 2001 y publicada un año más tarde, cuando la expansión de los conocimientos en esta área permitió volver a la concepción inicial, pasando a denominarse «Nosología y clasificación» y abarcando a todas las ECO al incluir de nuevo a las disostosis, en muchas de las cuales se había logrado localizar la región cromosómica involucrada e, incluso, sobre todo en el grupo de las craneosinostosis, la alteración genética causal (20).

Por fin, la 6.^a revisión publicada en 2007 introduce una novedad de gran trascendencia al proponer que el término «genético» debe sustituir al de «constitu-

cional» para denominar a estos procesos. Sin duda, este cambio, a la vez favorecido y exigido por los hallazgos genéticos y moleculares más recientes, es de gran alcance, pues no solo permite incorporar las nuevas entidades que se van reconociendo, sino que posibilita un reagrupamiento más dinámico y funcional de las mismas, acorde con la nueva información etiopatogénica que se va incorporando.^{28,29}

TABLA 1 CARACTERÍSTICAS Y APORTACIONES PRINCIPALES DE LOS SUCEIVOS INTENTOS DE SISTEMATIZAR LA NOMENCLATURA O CLASIFICAR LAS ENFERMEDADES CONSTITUCIONALES ÓSEA

Características Propuesta (año) Ref.	Propósito/ámbito que abarca	Displasias	Criterio utilizado básico	Aportaciones principales
Inicial (1971) ¹	Nomenclatura/todas las ECO	104	Anatomo-radiológico y clínico	Primera nomenclatura aceptada internacionalmente. Estandarización de términos.
1. ^a revisión (1977) ²	Nomenclatura/todas las ECO	-	Clínico, patológico y radiológico	-
2. ^a revisión (1983) ³	Nomenclatura/todas las ECO	-	Clínico, patológico y radiológico	Inclusión de nuevas entidades.
3. ^a revisión (1992) ⁴	Clasificación/ostecondrodisplasias	167	Radiológico	Claridad de criterios. Nítida diferenciación de grupos. Elimina inconsistencias. Incorpora número MIM (Mendelian Inheritance in Man).
4. ^a revisión (1998) ⁴	Nomenclatura y clasificación/Osteocondrodisplasias	257	Morfológico, genético y molecular	Introduce enfoque etiopatogénico. Añade nuevos grupos. Incorpora número OMIM (online mendelian inheritance in man).

Características Propuesta (año) Ref.	Propósito/ámbito que abarca	Displasias	Criterio utilizado básico	Aportaciones principales
5. ^a revisión (2002) ⁵	Nosología y clasificación/Todas las ECO	303	Morfológico, genético y molecular	Incorpora las disostosis de base genética conocida.
6. ^a revisión (2006) ⁶	Clasificación/todas las enfermedades del esqueleto		Morfológico, genético y molecular	215 trastornos se asociaron con uno o más de 140 genes diferentes. El estado nosológico se clasificó como final (mutaciones o locus identificado), probable (evidencia de pedigrí) o "bona fide" (observaciones múltiples y criterios de diagnóstico claros, pero todavía no hay evidencia de pedigrí o locus).
7. ^a revisión (2007) ⁷	Nosología y clasificación/todas las enfermedades genéticas del esqueleto	372	Morfológico, genético y molecular	Incorpora nuevas entidades a partir de avances en el conocimiento en la genética y molecular. Difumina límites entre categorías separadas morfológicamente. Abre el camino hacia una clasificación que integre mecanismos etiopatogénicos con aspectos morfológicos.
8. ^a revisión (2010) ⁸	Nosología y clasificación/todas las enfermedades genéticas del esqueleto	456	Morfológico, genético y molecular	Se incluyeron 456 condiciones y se colocaron en 40 grupos definidos por criterios moleculares, bioquímicos y/o radiográficos. De estas condiciones, 316 se asociaron con mutaciones en uno o más de 226 genes diferentes, que van desde mutaciones recurrentes comunes hasta "privadas" encontradas en familias individuales o individuos.
Características Propuesta (año) Ref.	Propósito/ámbito que abarca	Displasias	Criterio utilizado básico	Aportaciones principales

Características Propuesta (año) Ref.	Propósito/ámbito que abarca	Displasias	Criterio utilizado básico	Aportaciones principales
9. ^a revisión (2015) ⁹	Nosología y clasificación/todas las enfermedades genéticas del esqueleto	436	Morfológico, genético y molecular	El número total de trastornos ha disminuido de 456 a 436, pero el número de grupos ha aumentado a 42 y el número de genes a 364.
10. ^a revisión (2019) ¹⁰	Nosología y clasificación/todas las enfermedades genéticas del esqueleto	461	Morfológico, genético y molecular	La aplicación de la tecnología de la secuenciación paralela masiva en el campo de los trastornos esqueléticos ha impulsado el descubrimiento del defecto genético subyacente para muchas de estas enfermedades. También ha dado como resultado la delimitación de nuevas entidades clínicas y la identificación de genes y vías que no se habían asociado previamente con trastornos esqueléticos. Estos rápidos avances han llevado al Comité de Nosología de la Sociedad Internacional Displasia.
11. ^a revisión (2023) ⁴	Nosología de los trastornos genéticos esqueléticos.	771	Morfológico, genético y molecular	En esta revisión de 2023, los curadores han decidido adoptar el enfoque de denominación diádica, ya que permite una mayor precisión tanto en la clínica como en el laboratorio. Sin embargo, en algunos casos se han hecho concesiones para dar cuenta de la evolución histórica de la Nosología, así como para mantener la congruencia y la interoperabilidad con la que se considera la base de datos de referencia más importante para los trastornos genéticos, MIM (MIM y su versión en línea, OMIM).

ECO: enfermedades constitucionales óseas. Adaptada de: [4,26,28,29,30,31,32](#)

Después del establecimiento de la Sociedad Internacional de Displasia Esquelética (ISDS, por sus siglas

en inglés) en 1999, las revisiones de la Nomenclatura (Nosología) se delegaron en un comité de expertos designado dentro de la ISDS, el cual representa una buena combinación de experiencia clínica, radiológica y genética. La primera revisión de la ISDS se publicó en 2002 y posteriormente a intervalos regulares.^{29,32}

La décima revisión agrupa estos trastornos por fenotipo y base molecular. Por lo tanto, su naturaleza todavía constituye un sistema «híbrido», porque el mismo criterio no siempre se aplica estrictamente. Algunas condiciones se agrupan según el gen causal; otras comparten características radiológicas comunes, un curso clínico similar (letalidad) o la participación de partes esqueléticas similares. Abarca 461 trastornos divididos en 42 grupos diferentes. La clasificación previa (2015) incluía 436 trastornos y el mismo número de grupos, pero dos de ellos (grupos 18 y 19) han cambiado su nombre.³² Actualmente hay 437 genes mencionados en 425 trastornos, que representan el 92%, en comparación con el 58% en 2006.²⁹

En la undécima revisión de la nosología de los trastornos genéticos esqueléticos, hay 771 entidades asociadas con 552 mutaciones genéticas. Los tipos más comunes de displasia esquelética son la displasia tanatofórica, la osteogénesis imperfecta³³, la acondroplasia, la acondrogénesis y la distrofia torácica asfixiante. Se cambió el nombre de varios grupos. El grupo de «Osteopetrosis y trastornos relacionados» ahora se denomina «Osteopetrosis y trastornos relacionados con los osteoclastos», para resaltar el hecho de que las osteopetrosis representan trastornos en el número o función de los osteoclastos.⁴

Entre 2010 y 2020, la tecnología de secuenciación masiva paralela ha ocupado un lugar central en la investigación y el diagnóstico de la genética médica. Entre las muchas lecciones aprendidas de los resultados de la secuenciación de próxima generación (NGS) se encuentran: la gran cantidad de trastornos raros y ultra raros no reconocidos previamente en cada dominio de la medicina genética; la heterogeneidad fenotípica que surge de un solo locus es mucho mayor de lo que se sospechaba previamente; y para muchas entidades diádicas, los individuos que presentan todos los criterios fenotípicos como se describen en los libros de texto son la excepción y no la regla.

En este contexto, se ha propuesto que el descriptor fenotípico de un trastorno genético (el «nombre» de una afección) ya no es suficiente para distinguir el trastorno de manera inequívoca. Además, la numeración secuencial de condiciones con el mismo nombre puede resultar insatisfactoria, ya que un número no tiene información inherente, por lo que es necesario consultar la referencia de numeración. Como consecuencia, se ha sugerido que, en lugar de atribuirse mediante un número (o un epónimo, ver más abajo), el descriptor fenotípico principal de un trastorno genético debería combinarse mejor con el nombre del gen subyacente, permitiendo una identificación más directa y precisa que aporte información pertinente, menos propensa a ambigüedades y errores: el llamado enfoque diádico.⁴

DEFINICIÓN Y PREVALENCIA DE ALTA MASA ÓSEA (AMO)

Aunque puede sospecharse una alta masa ósea (AMO) o esclerosis ósea cuando las radiografías estándar muestran hueso anormalmente denso, la medición de la densidad mineral ósea (DMO) mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) no solo es mucho más precisa, sino que también cuantifica el incremento de la masa ósea. En la práctica clínica, no es infrecuente un hallazgo de DMO alta en el examen de rutina de DXA. En pacientes de edad avanzada, un aumento de la DMO en la columna generalmente se puede atribuir a los artefactos relacionados con cambios degenerativos con o sin escoliosis. Sin embargo, muchos trastornos focales y generalizados, ya sean adquiridos o heredados, pueden provocar AMO.

Finalmente, los pacientes con AMO pueden no tener una causa identificable. No obstante, los avances en la genética han demostrado que la masa ósea elevada previamente inexplicada se debe, en algunos casos, a trastornos monogénicos con mutaciones en los genes que codifican la esclerostina (SOST) o la proteína 5 relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LRP5).^{34,35}

No existe consenso sobre la definición de AMO. Se han sugerido varios cortes de DMO. En 2005, Michael Whyte propuso que debería usarse una puntuación $Z > +2.5$.³⁶ Hasta entonces, se utilizaron valores de corte variables en informes de casos y series de casos, que representaban la mayoría de los datos publicados sobre AMO. En un estudio reciente de 335.115 exploraciones DXA realizadas en 15 cen-

tros en el Reino Unido, se utilizó un punto de corte $Z \geq +4$ en la columna lumbar o la cadera.³⁷ Con esta definición, la prevalencia de AMO fue de $5/1000$ y la mitad de los casos se debió a enfermedad espinal degenerativa.

Se excluyeron los individuos con puntajes $Z > +4$ para eliminar las causas obvias de AMO (p. ej., enfermedad degenerativa, calcificaciones vasculares, hiperostosis y sindesmofitos). En la población restante, la AMO generalizada no explicada se definió como un puntaje $Z \geq +3.2$ en L1 y un puntaje $Z \geq +1.2$ en la cadera total, o como un puntaje $Z \geq +3.2$ en la cadera total y un puntaje $Z \geq +1.2$ en L1. El punto de corte $> +3.2$ fue elegido con base en un estudio que mostró un buen desempeño en la diferenciación de AMO generalizada de los artefactos. Se eligió L1 por estar menos expuesta a cambios degenerativos que las otras vértebras lumbares. Se requirió una DMO alta tanto en la columna vertebral como en la cadera total para seleccionar pacientes con AMO generalizada, eliminando aquellos con AMO confinado a la columna vertebral debido a una enfermedad degenerativa.³⁷ Creemos que la mejor definición de AMO es un puntaje $Z \geq +2$ tanto en la columna vertebral como en la cadera, aunque esta sugerencia requiere validación.³⁴

EL PACIENTE CON «HUESOS DENSOS»

El «aumento de la densidad ósea» puede ser generalizado, multifocal o local; puede ser doloroso o descubrirse accidentalmente; puede ser congénito o adquirido, y puede tener causas completamente diferentes: inflamatorias, tóxicas, medicamentosas, neoplásicas o metabólicas. Los huesos con mayor densidad ósea no se correlacionan con una mayor resistencia; incluso existe un aumento en el riesgo de fractura debido a la pérdida de elasticidad y al modelado óseo anormal. Puede presentarse un dolor sordo en los huesos, causado por la irritación de las fibras nerviosas aferentes endosteales y periósticas.³⁸ Para el informe de diagnóstico, algunas definiciones de nomenclatura son útiles y necesarias:

- **Osteosclerosis:** Es un aumento del hueso esponjoso a expensas de la cavidad medular, sin engrosamiento o deformación simultánea de la forma del hueso, por lo que podría describirse mejor como una «espongiosclerosis». Existe una disminución de la pérdida ósea o un aumento de la formación ósea, lo que en ambos casos

da como resultado un equilibrio óseo positivo y un aumento de la masa ósea esponjosa. Las anomalías o deformidades del desarrollo del esqueleto no están presentes. En el caso de la intoxicación por plomo, la alta densidad ósea solo se simula en la imagen de rayos X.

- **Hiperostosis:** Describe un ensanchamiento de la compacta con o sin deformación de la forma del hueso.
- En el subtipo de **endostosis**, el tejido óseo se forma dentro del hueso en la superficie endosteal. Se observan pequeñas islas de hueso esclerótico, ya sean solitarias o múltiples, en la vecindad de las articulaciones, conocidas como osteopoiquiosis.
- **La periostosis:** surge de la superficie ósea perióstica, lo que conduce a un engrosamiento externo de la compacta. Las periostosis reactivas incluyen la periostitis osificante de origen inflamatorio o traumático y el engrosamiento perióstico en respuesta a la hemorragia subperióstica. Las áreas de hueso perióstico en «capas de cebolla» que se encuentran en el sarcoma de Ewing son un signo de crecimiento lento del tumor.

Las hiperostosis también se encuentran en las osteopatías hereditarias, mientras que las osteopatías hematológicas, neoplásicas o metabólicas generalmente muestran osteosclerosis con reemplazo de la médula ósea.³⁸

TABLA.2 CAUSAS PRINCIPALES DE OSTEOSCLEROSIS

• Congénito: ○ Osteopetrosis ○ Deficiencia de anhidrasa carbónica II ○ Pichodisostosis ○ Displasia diafisaria progresiva ○ Hiperfosfatasa • Envenenamiento químico: ○ Fluorosis ○ Hipervitaminosis D y A ○ Envenenamiento por metales pesados ○ Intoxicación por bisfosfonatos • Desórdenes endocrinos: ○ HPT primario (Hiperparatiroidismo primario) ○ HPT secundario (Hiperparatiroidismo secundario) ○ Acromegalia ○ Hipotiroidismo ○ Osteomalacia curativa • Trastornos inflamatorios: ○ Sarcoidosis ○ Mielitis esclerosante • Otros: ○ Radiación ○ Osteomielitis ○ Hepatitis C • Trastornos hematopoyéticos: ○ Anemia drepanocítica ○ Osteomielosclerosis ○ Linfomas malignos ○ Mieloma múltiple (variante esclerótica) ○ Mastocitosis sistémica • Metástasis Osteoblásticas: ○ Carcinoma de próstata ○ Cáncer de mama • Enfermedad de Paget
--

Puede ocurrir tan generalizado o como lesiones osteoscleróticas irregulares Tomado de³⁸
te diafisario de la corteza?

Con la prueba radiológica de cambios osteoscleróticos o hiperostóticos, las siguientes preguntas deben responderse mediante diagnóstico diferencial:

- ¿El aumento de la densidad ósea afecta a todo el esqueleto, o está presente en uno o pocos huesos?
- ¿La densidad ósea aumentada es homogénea y uniforme, o es irregular y aleatoria?
- ¿Están la compacta y la esponjosa igualmente afectadas, o hay un engrosamiento principalmen-

- ¿Hay cambios y deformaciones en la forma del hueso, o hay expansiones óseas locales?

- ¿Está el contorno del hueso mal definido o es liso y afilado?

En algunos trastornos óseos locales y generalizados, también pueden ocurrir cambios en la forma de los huesos como resultado de la remodelación y el creci-

miento atípicos (Figura 1).³⁸

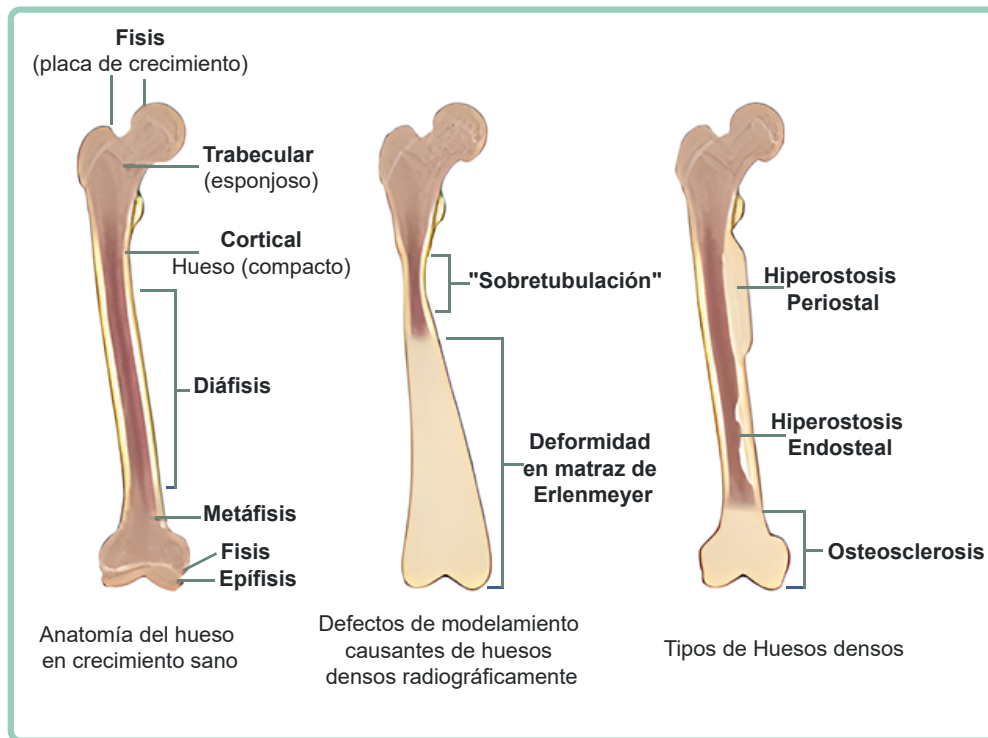


Figura 1. Variantes de hiperostosis y alteraciones en la forma de los huesos. (Modificado de: Bartl R, Bartl C. *Bone Disorders: Biology, Diagnosis, Prevention, Therapy*. Springer; 2017).³⁸

CONCLUSIÓN

Las patologías osteocondensantes son desórdenes poco frecuentes que afectan el esqueleto axial y apendicular, caracterizados por incremento de la masa ósea e imágenes de hiperdensidad en las radiografías simples. Su etología parece obedecer a polimorfismos genéticos que condicionan alteraciones en las vías de señalización en el osteoclasto, el osteoblasto o en ambas células, con desequilibrio dinámico temporo-espacial en la unidad de remodelado óseo; no obstante, el mecanismo molecular y genético de algunas entidades osteocondensantes permanece en estudio.

El incremento de la masa ósea involucra al hueso cortical (hiperostosis) y al hueso trabecular (osteoesclerosis) en diferentes proporciones, dependiendo de la patología y su curso evolutivo. Uno de nosotros publicó un enfoque de este grupo de patologías teniendo en cuenta los componentes del proceso de remodelamiento óseo³⁹ (ver Tabla 3).

TABLA # 3. ENFERMEDAD ÓSEA OSTEOCONDENSANTE

Defecto en el osteoclasto	Defecto en el osteoblasto	Defecto por imbalance homeostático óseo (mixto)
Osteopetrosis autosómica recesiva	Esclerosteosis	Enfermedad de Camurati-Engelmann
Osteopetrosis autosómica recesiva	Enfermedad de van Buchem	Enfermedad de Paget juvenil
Osteopetrosis autosómica recesiva	Enfermedad de Worth-Wollin	Enfermedad de Paget ósea
Enfermedad de Albers-Schönberg	Osteopetrosis autosómica dominante tipo I	Hiperfosfatasia
Picnodisostosis	Displasia metafisaria cráneo-metáfisaria	

Adaptada de: [12,14,16,38](#)

REFERENCIAS

1. Sancho del Pozo J. Abordaje integral de displasias óseas. En: Endocrinología neonatal, displasias esqueléticas y metabolismo calcio-fósforo. Madrid: Ergon; 2016. p. 117–30.
2. Cavalcanti DP, Fano V, Mellado C, Lacarrubba-Flores MDJ, Silveira C, Silveira KC, et al. Skeletal dysplasias in Latin America. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2020;184(4):986–95.
3. Casareto L, Appelman-Dijkstra NM, Brandi ML, Chapurlat R, Cormier-Daire V, Hamdy NAT, et al. ERN BOND: The key European network leveraging diagnosis, research, and treatment for rare bone conditions. *Eur J Med Genet*. 2024;68:104916.
4. Unger S, Ferreira CR, Mortier GR, Ali H, Bertola DR, Calder A, et al. Nosology of genetic skeletal disorders: 2023 revision. *Am J Med Genet A*. 2023;191(5):1164–209.
5. Calder AD. The changing world of skeletal dysplasia. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(4):253–4.
6. Velasco HM, Buelvas LP. Characterization of patients with genetic diseases of the skeleton in a Colombian referral center. *Biomédica*. 2017;37(2):215–23.
7. Ministerio de Salud y Protección Social. Protocolo de vigilancia en salud pública en enfermedades huérfanas. Bogotá: INS; 2017.
8. Spranger J, Brill P, Superti-Furga A, Unger S, Nishimura G. Bone Dysplasias: an atlas of genetic disorders of skeletal development. 3a ed. Oxford: Oxford University Press; 2012.
9. Beighton P, Cremin BJ. Sclerosing Bone Dysplasias. London: Springer; 1980.
10. Albers-Schönberg H. Röntgenbilder einer seltenen Knochenerkrankung. *Münch Med Wochensh*. 1904;51:365.
11. Bakwin H, Eiger MS. Fragile bones and macrocranium. *J Pediatr*. 1956;49(5):558–64.
12. Bloom AR. Osteopoecilia. *Am J Surg*. 1933;22(2):239–43.
13. Léri A, Joanny M. Une affection non décrite des os: Hyperostose “en coulée” sur toute la longueur d’un membre ou “mélorhéostose”. *Bull Mem Soc Med Hop Paris*. 1922;46:1141–5.

- 14.** Voorhoeve N. L'image radiologique non encore décrite d'une anomalie du squelette: ses rapports avec la dyschondroplasie et l'osteopathia condensans disseminata. *Acta Radiol.* 1924;3(5):407–27.
- 15.** Fairbank HAT. A case of unilateral affection of the skeleton of unknown origin. *Br J Surg.* 1925;12(47):594–9.
- 16.** Camurati M. Di un raro caso di osteite simmetrica ereditaria degli arti inferiori. *Chir Organi Mov.* 1922;6:662–5.
- 17.** Engelmann G. Ein Fall von Osteopathia Hyperosteotica (sclerotisans) multiplex infantilis. *Fortschr Rontgenstr.* 1929;39:1101–6.
- 18.** Gorlin R, Koszalka M, Spranger J. Pyle's disease (familial metaphyseal dysplasia). *J Bone Joint Surg Am.* 1970;52:347–54.
- 19.** Truswell AS. Osteopetrosis with syndactyly; a morphological variant of Albers-Schönberg's disease. *J Bone Joint Surg Br.* 1958;40-B(2):209–18.
- 20.** Joseph R, Lefebvre J, Guy E, Job J. Dysplasia cranio-diaphysaire progressive. *Ann Radiol.* 1958;1:477.
- 21.** Maroteaux P, Lamy M. La pycnodysostose. *Presse Med.* 1962;70:999.
- 22.** Melnick JC, Needles CF. An undiagnosed bone dysplasia: a 2 family study of 4 generations and 3 generations. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1966;97(1):39–48.
- 23.** Spranger J, Albrecht C, Rohwedder HJ, Wiedemann HR. Die Dysosteosclerosis: eine Sonderform der generalisierten Osteosklerose. *Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed.* 1968;109:504–12.
- 24.** Gorlin R, Cohen M. Frontometaphyseal dysplasia. *Am J Dis Child.* 1969;118:487.
- 25.** Rubin P. Dynamic classification of bone dysplasias. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1964.
- 26.** Maroteaux P. International nomenclature of constitutional diseases of bones with bibliography. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1986;22(4):1–54.
- 27.** International Nomenclature of Constitutional Diseases of Bone. Revision, May, 1983. *Ann Radiol (Paris).* 1983;26(6):457–62.
- 28.** Morales Piga A, Alonso Ferreira V, Villaverde-Hueso A. Implicaciones del nuevo enfoque etiopatogénico en la clasificación de las enfermedades constitucionales y genéticas del hueso. *Reumatol Clin.* 2011;7(4):248–54.
- 29.** Superti-Furga A, Unger S. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2006 revision. *Am J Med Genet A.* 2007;143A(1):1–18.
- 30.** Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Lachman R, LeMerrer M, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *Am J Med Genet A.* 2011;155(5):943–68.
- 31.** Bonafe L, Cormier-Daire V, Hall C, Lachman R, Mortier G, Mundlos S, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. *Am J Med Genet A.* 2015;167(12):2869–92.
- 32.** Mortier GR, Cohn DH, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Mundlos S, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. *Am J Med Genet A.* 2019;179(12):2393–419.
- 33.** Cammarata-Scalisi F, Ramos-Urrea C, Da Silva G. Osteogénesis imperfecta: hallazgos clínicos y epidemiológicos en una serie de pacientes pediátricos. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2019;76(6):253–62.
- 34.** Paccou J, Michou L, Kolta S, Debiais F, Cortet B, Guggenbuhl P. High bone mass in adults. *Joint Bone Spine.* 2018;85(6):693–9.
- 35.** Cui Y, Niziolek PJ, MacDonald BT, Alenina N, Matthes S, Jacobsen CM, et al. Reply to Lrp5 regulation of bone mass and gut serotonin synthesis. *Nat Med.* 2014;20(11):1229–30.

-
- 36.** Whyte MP. Misinterpretation of osteodensitometry with high bone density. *J Clin Densitom.* 2005;8(1):1–6.
- 37.** Gregson CL, Steel SA, O'Rourke KP, Allan K, Ayuk J, Bhalla A, et al. 'Sink or swim': an evaluation of the clinical characteristics of individuals with high bone mass. *Osteoporos Int.* 2012;23(2):643–54.
- 38.** Bartl R, Bartl C. Bone disorders: biology, diagnosis, prevention, therapy. Cham: Springer; 2017.
- 39.** Mejía-Vallejo J, Calvo E, Restrepo JF, Iglesias-Gamarra A. Enfermedades osteocondensantes: una nueva visión clínico-radiológica soportada en la genética y la inmunosteología. *Rev Col Reumatol.* 2009;16(1):46–60.

GENÉTICA DE LAS ENFERMEDADES ESCLEROSANTES U OSTEOCONDENSANTE

Antonio Iglesias-Gamarra¹

21. Enfermedad con aumento de la masa ósea (*LRP5*)
22. Osteopetrosis.
23. Picnodisostosis.
24. Enfermedad de Pyle.
25. Hiperostosis cortical generalizada (Enfermedad de Van Buchem).
26. Esclerosteosis.
27. Enfermedad de Paget Juvenil.
28. Enfermedad ósea de Paget.
29. Displasia diafisaria progresiva (Camurati-Engelmann).
30. Melorreostosis.
31. Osteopatía estriada.
32. Osteopoiquiosis.
33. Hiperostosis cortical generalizada tipo Worth.
34. Disosteoescrosis.
35. Hipofosfatasa.
36. Hiperfosfatasa.
37. Paquidermoperiostosis o síndrome de Touraine-Solente-Golé.

1. ENFERMEDAD CON AUMENTO DE LA MASA ÓSEA (MUTACIÓN DEL *LRP5* Y *LRP6*)

La proteína 5 (*LRP5*), relacionada con el receptor de las lipoproteínas de baja densidad, es un regulador de la densidad mineral ósea a través del receptor de la señal Wnt/ β -catenina.

La mutación autosómica dominante del gen *LRP5* genera una reducción de la proteína que interactúa con el Dickkopf-1 y la esclerostina, las cuales inhiben la formación ósea. Esto es causal de la esclerosis u osteocondensación esquelética.^{1,2,3,4} El *LRP6* es un correceptor del *LRP5*. Al ocurrir una mutación de este, permite la activación de la señal Wnt/ β -catenina, que también genera un aumento de la esclerosis esquelética.^{5,6}

2. OSTEOPETROSIS

Se han demostrado mutaciones puntuales en un gen que generan varios fenotipos. En modelos animales, especialmente en ratones, se lograron demostrar mutaciones en *c-Src* o *c-Fos*; este gen *c-Fos* se ha documentado como un defecto en los osteoblastos,

indicando que estas células son incapaces de sintetizar un factor estimulante de colonias de macrófagos que, a la vez, estimula la diferenciación de osteoclastos.^{7,-} Se ha descrito un nuevo síndrome de osteopetrosis, linfedema, displasia ectodérmica anhidrótica e inmunodeficiencia (*OL-EDA-ID*), ligado al cromosoma X.⁸ La pérdida de la actividad del canal 7, como resultado de la desactivación de la mutación en el gen *CLCN7* sobre el cromosoma 16p13.3, causa la osteopetrosis intermedia o dominante. En la autosómica recesiva infantil se ha observado mutación en *TCIRG1* (anteriormente *ATP6i*), que codifica la subunidad de la bomba de protones.

En el año 2003, se identificó que las mutaciones en el gen *OSTM1* (responsable del fenotipo Grey-lethal en ratones) son una causa de osteopetrosis maligna severa.^{7,9} La proteína *OSTM1* actúa como una subunidad auxiliar esencial que estabiliza al canal de cloruro 7 (*CLCN7*), protegiéndolo de la degradación lisosomal; su ausencia compromete la acidificación y, por ende, la función del osteoclasto.

La resorción ósea depende de la acidificación del espacio extracelular, proceso en el que cooperan genes críticos: *TCIRG1* (que codifica la subunidad $\alpha 3$ de la bomba de protones H^+ -ATPasa) y *CLCN7* (que permite el transporte pasivo de cloruro). Adicionalmente, mutaciones en genes reguladores como *IKBKG* (NF-kappa B) también se han asociado a la enfermedad. Actualmente se reconocen múltiples genes (incluyendo *TCIRG1*, *CLCN7*, *OSTM1*, *SNX10* y *PLEKHM1*) cuyas proteínas participan en la maquinaria de acidificación o en el transporte vesicular lisosomal necesario para la formación del borde en cepillo. Por otro lado, defectos en la diferenciación de osteoclastos se asocian a mutaciones en los genes *TNFSF11* (*RANKL*) y *TNFRSF11A* (*RANK*).^{10,11}

En la osteopetrosis autosómica dominante (ADO) se han descrito dos tipos: en el tipo I, la mutación del gen *LRP5*;¹² y en el tipo II, la mutación se encuentra en el gen *CLCN7*.⁷

¹ Profesor Titular de la Facultad Medicina, Universidad Nacional, Bogotá Colombia

En la osteopetrosis autosómica recesiva (ARO), un tipo es la asociada a acidosis tubular renal, causada por deficiencia de la anhidrasa carbónica tipo II. La osteopetrosis ligada al cromosoma X, que está relacionada con la mutación del codón esencial en modular el gen NF-kappa B, se caracteriza por linfedema, displasia ectodérmica anhidrótica e inmunodeficiencia.^{8,9}

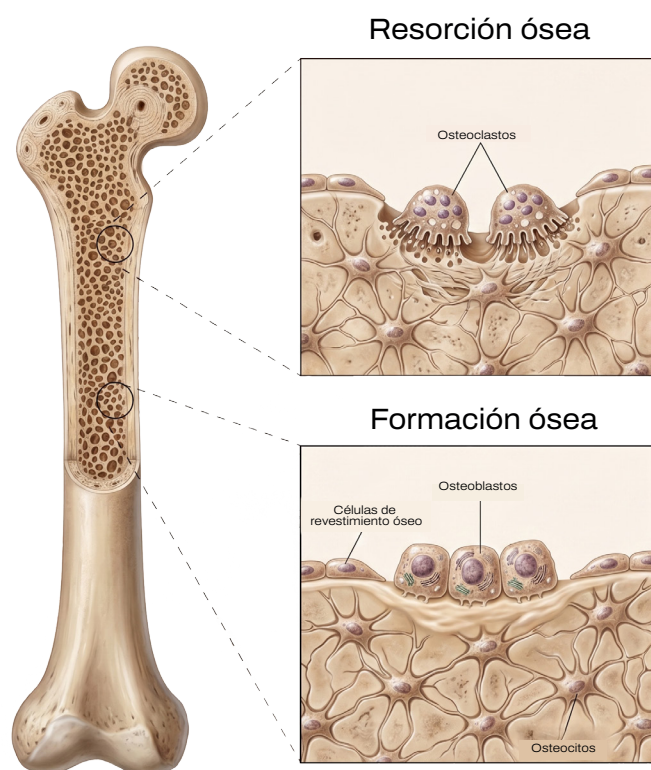


Figura 1. Acoplamiento del remodelado óseo. A la izquierda, sección longitudinal de fémur. A la derecha, detalle de la actividad celular: (Arriba) Fase de resorción mediada por osteoclastos multinucleados, los cuales se adhieren a la superficie ósea mediante su borde en cepillo para acidificar y degradar la matriz. (Abajo) Fase de formación donde los osteoblastos activos sintetizan nueva matriz orgánica, reparando el defecto óseo. Los osteocitos permanecen incrustados en la matriz mineralizada actuando como mecanosensores.

3. PICNODISOSTOSIS.

La alteración genética de esta enfermedad es la mutación homocigótica del exón 5 en el gen CTSK, que codifica la catepsina K, una metaloproteinasas lisosomal cuyo papel es esencial en la degradación de la matriz ósea por los osteoclastos; está localizada en el cromosoma 1q21 y

está comprometida en la destrucción del colágeno tipo 1 de la matriz del hueso y cartílago.^{13,14} Gelb, Brömme y Desnick en el año 2001 informaron en el libro de Scriver, Beaudet, Sly, Valle, Child y Vogelstein¹³ sobre la desactivación y mutación del gen que codifica la catepsina K, encontrándola deficiente en los pacientes con picnodisostosis. La catepsina es una proteasa rica en cisteína, altamente expresada en los osteoclastos, lo que genera un defecto en la degradación del colágeno; este defecto fue documentado por Everts y cols.¹⁴ en el 2003. Un defecto en la producción de la hormona del crecimiento y de la insulina fue informado por Soliman y cols. en 1996¹⁵ en pacientes con picnodisostosis.

4. ENFERMEDAD DE PYLE

Esta enfermedad, descrita por Edwin Pyle en 1931¹⁶, es causada por la pérdida de la función y mutación del gen SFRP4, que participa en la remodelación ósea al suprimir la vía canónica y no canónica de la señal Wnt.¹⁷

5. HIPEROSTOSIS CORTICAL GENERALIZADA (ENFERMEDAD DE VAN BUCHEM)

Se denomina también enfermedad de Van Buchem, descrita en 1955. Esta enfermedad autosómica es causada por una duplicación de una región del gen SOST¹⁸ que codifica la esclerostina, la cual es un regulador negativo de la síntesis de la formación ósea.^{19,20}

6. ESCLEROSTEOSIS

Es una enfermedad esclerosante de los huesos caracterizada por una osteoesclerosis generalizada y progresiva. Es una enfermedad de origen autosómico recesivo, debida a la mutación del gen SOST.^{20,21} Este gen codifica la síntesis de la proteína esclerostina, que inhibe la actividad osteoblástica y por ende suprime la formación ósea al antagonizar la señal de la cadena Wnt/ β -catenina.^{20,22} También se ha descrito mutación heterocigota u homocigota en el gen LRP4, la cual codifica el correceptor de la señal Wnt, facilitando la acción de la esclerostina en la vía Wnt/ β -catenina.^{23,24}

7. ENFERMEDAD DE PAGET JUVENIL.

Llamada también osteítis deformans. Desde el punto de vista genético, esta se caracteriza por una mutación del gen TNFRSF11B, que codifica la sín-

tesis de la osteoprotegerina.^{25,26} Es una enfermedad autosómica dominante en su herencia y de penetrancia variable.

8. ENFERMEDAD ÓSEA DE PAGET.

La herencia de esta enfermedad no está clara. La causa más común, desde el punto de vista genético, es la mutación del gen *SQSTM1*. El análisis de diferentes poblaciones muestra la mutación a nivel de P392L; en otras poblaciones se han identificado otros tipos de mutaciones que afectan los procesos de ubiquitinización en los dominios de las proteínas. Otros genes que se han asociado a diferentes mutaciones en la enfermedad de Paget incluyen el *TNFRSF11A* (que codifica el RANK) y el *TNFRSF11B* (que codifica la OPG osteoprotegerina). El gen del secuestrosoma (*SQSTM1*) codifica la proteína p62; se han descrito otros estudios con otras 30 mutaciones relacionadas con este gen.^{27, 28}

Esta mutación solo se ha descrito en el 25%-40% de los casos familiares y en menos del 10% de casos aislados; se considera que estas mutaciones afectan a las células madre.²⁷ Además de la línea germinal, también se han descrito mutaciones somáticas (mutaciones que solo se encuentran en células de los tejidos comprometidos) en el gen *SQSTM1*, lo que pudiese explicar la enfermedad ósea de Paget, especialmente el Paget monostótico.²⁹

9. DISPLASIA DIAFISARIA PROGRESIVA (ENFERMEDAD DE CAMURATI-ENGELMANN)

En el año 2000, Janssens y cols.³⁰ describen el gen que causó la mutación del TGF- β 1 como causa de la E.C.E. Los autores lo describen como un estado de Latency-associated peptide; el gen se altera con la mutación del TGF- β 1, encontrándose en forma activa en la matriz ósea. La gravedad de la mutación dependerá de la heterogeneidad del locus. En el año 2001, Saito, Kinoshita, Yoshiura, Makita, Wakui, Honke, Nikawa y Taniguchi aíslan e identifican el gen del TGF- β 1, identificando la mutación causal de la E.C.E., la cual ocasiona un aumento de la actividad de la proteína.²⁸

La base genética de esta mutación en el TGF- β 1 (Transforming Growth Factor) es la sustitución de arginina por cisteína en el codón 218 (R218C), que afecta la latencia dominante de este factor, desactiva el complejo peptídico y ocasiona una hiperactividad del TGF, lo que incrementa el engrosamiento de las diáfisis óseas.²⁸

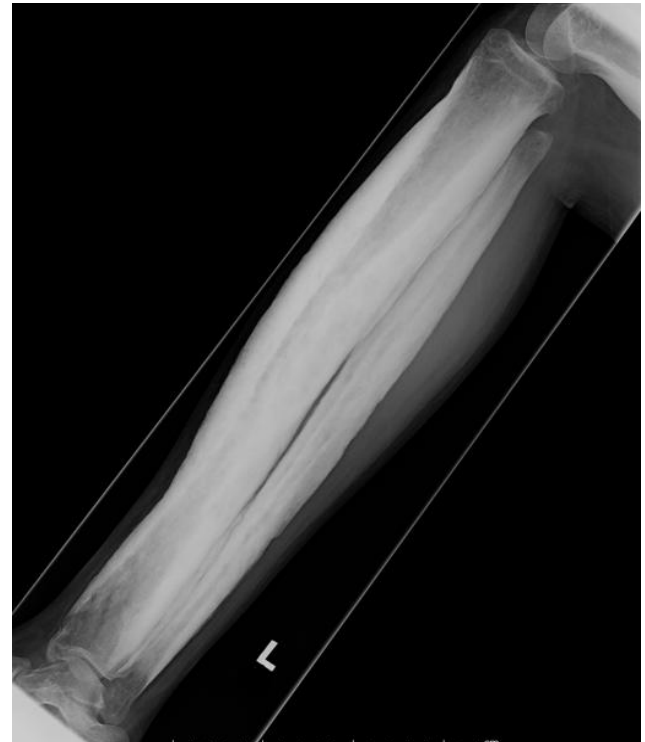


Imagen cortesía de Weerakkody Y, et al., Radiopaedia.org, rID: 10851

Figura X. Radiografía anteroposterior de pierna izquierda (tibia y peroné). Se evidencia una severa hiperostosis con un marcado engrosamiento de las corticales a nivel de las diáfisis, estrechamiento del canal medular y preservación de las epífisis. Este patrón imagenológico es el sello característico de la displasia diafisaria progresiva (Enfermedad de Camurati-Engelmann). A nivel genético, esta entidad autosómica dominante es causada por mutaciones en el gen que codifica el TGF- β 1 (como la sustitución de arginina por cisteína R218C), lo que desencadena una hiperactividad del factor de crecimiento transformante beta 1 en la matriz ósea. Clínicamente, se manifiesta con hiperostosis de los huesos largos, dolores óseos intensos y marcha anadeante o de pato.¹⁰ Melorreostosis

La melorreostosis³¹ es una displasia mesenquimal rara. Aunque inicialmente se propuso una mutación en el gen *LEMD3* (LEM domain-containing protein 3) como posible causa genética, esta asociación es actualmente objeto de debate, ya que dicha mutación se observa principalmente en la osteopoiquilosis.³²

Estudios recientes, como los realizados por Gnoli et al.³³ y Kang et al.,³⁴ han identificado mutaciones en el gen *MAP2K1* en la mayoría de los casos de melorreostosis, y en una minoría de casos, se han

encontrado mutaciones en el gen KRAS.³⁵

11. OSTEOPATÍA ESTRIADA

Es una enfermedad genética de tipo dominante ligada al cromosoma X. La causa genética se debe a una mutación del gen WTX, que es un gen represor de la vía Wnt, especialmente en la línea germinal. La proteína WTX está asociada a la supresión de tumores, pero a pesar de su inactivación, se asocia con cáncer. Sin embargo, la osteopatía estriada no se ha relacionado con un incremento de las neoplasias.^{36,37}

12. OSTEOPOIQUILOSIS

Es una enfermedad autosómica dominante causada por una mutación del dominio 3 de LEM (LEMD3), que ayuda en la síntesis de una proteína de la membrana interna del hueso.³²

13. HIPEROSTOSIS CORTICAL GENERALIZADA TIPO WORTH (HIPEROSTOSIS ENDOSTEAL)

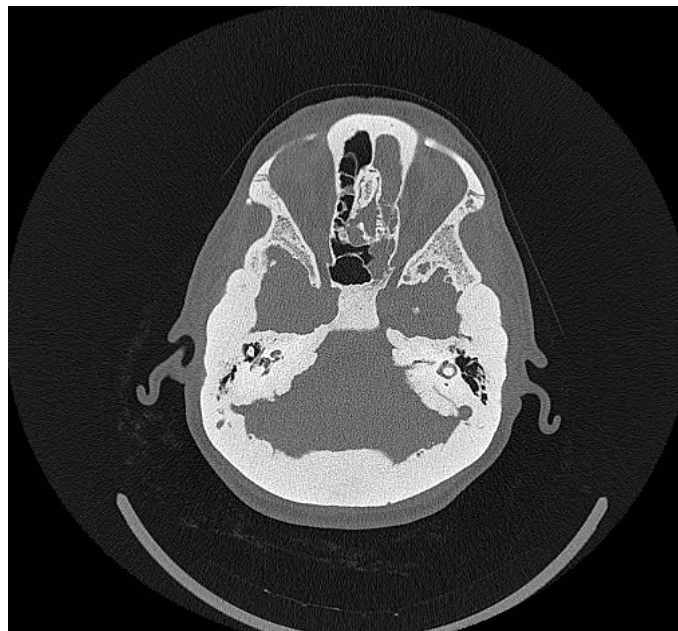
Esta hiperostosis endosteal tipo Worth difiere de la enfermedad de Van Buchem y de la esclerosteosis en su herencia autosómica dominante y los aspectos clínicos más benignos. Boyden y cols.¹ describen la asociación de la mutación del receptor relacionado con la proteína 5 del LDL y el aumento de la densidad ósea (mutación del gen *LRP5*). La mutación se localiza en la región que codifica la parte amino-terminal de la proteína *LRP5*, donde *LRP5* se une a Dickkopf-1 (*DKK-1*); la afinidad reducida al receptor *LRP5* genera una activación de la vía Wnt que produce el incremento de la formación ósea.³⁸

14. ENFERMEDAD DE VAN BUCHEM

Se describe en descendientes de holandeses. En la enfermedad de Van Buchem, se documentó una delección de 52.000 nucleótidos en una región de ADN del gen *SOST*. Esta región, denominada región reguladora, normalmente controla la expresión del gen. Pero la esclerosteosis, que es una patología esclerosante relacionada también con el *SOST* (gen relacionado con el desarrollo óseo), se caracteriza por hiperostosis; como consecuencia de ello, los huesos de todo el organismo son más densos y extensos de lo normal, específicamente los huesos del cráneo, además de presentar una mandíbula agrandada, dientes mal alineados, proptosis ocular y frente prominente. El gen *SOST* (sclerostin) está situado en el brazo largo del cromosoma 17 (17q11.2)

y codifica la proteína esclerostina.^{19,20}

En los descendientes de holandeses, la delección genera una deficiencia de esclerostina funcional; la deficiencia o ausencia de esclerostina interrumpe el efecto inhibitor de la proteína sobre el crecimiento óseo, lo que se traduce en un crecimiento excesivo de los huesos.²¹



T Case courtesy of Lauren Ramsay, Radiopaedia.org, rID: 45045

Figura 3. *omografía computarizada (TC) de cráneo en corte axial (ventana ósea). Se evidencia una hiperostosis masiva y esclerosis difusa que compromete severamente la base del cráneo, los peñascos temporales y la calota. Este engrosamiento óseo extremo, que oblitera los espacios diploicos y reduce el volumen de la cavidad craneal, es la manifestación tomográfica directa de la formación ósea incontrolada causada por la mutación del gen SOST y la consecuente deficiencia de esclerostina.*

Tomografía computarizada (TC) de cráneo en corte axial (ventana ósea). Se evidencia una hiperostosis masiva y esclerosis difusa que compromete severamente la base del cráneo, los peñascos temporales y la calota. Este engrosamiento óseo extremo, que oblitera los espacios diploicos y reduce el volumen de la cavidad craneal, es la manifestación tomográfica directa de la formación ósea incontrolada causada por la mutación del gen *SOST* y la consecuente deficiencia de esclerostina.

15. DISOSTEOESCLEROSIS

La disosteoesclerosis (DOE) fue informada en 1934 por R.W. Ellis³⁹, quien la denominó osteopetrosis; posteriormente, en 1968, Spranger, Albrecht, Rohwedder y Wiedemann⁴⁰ describen la DOE como una osteoesclerosis generalizada asociada a una platispondilia. Durante la infancia y la niñez, la DOE se distribuye y se empieza a expandir en la metáfisis de los huesos largos y la diáfisis es ancha, radiodensa o radiolúcida; en la metáfisis se observa la osteoesclerosis, algunas áreas son radiolúcidas y las corticales de las diáfisis están delgadas. En esta patología se describe compromiso de los pares craneales en los huesos del cráneo, como atrofia del nervio óptico, pérdida de la audición y retardo mental.⁴¹ En el adulto joven, ya se observa una osteoesclerosis de los huesos del cráneo, maxilar inferior y superior y mastoides. Esta patología puede confundirse con una osteopetrosis y con la mesopiconosis. M.P. Whyte y cols.⁴² en el 2010, en una niña de tres años con DOE, notaron escasos osteoclastos, indicando una disminución de la osteoclastogénesis como un mecanismo causal de esta patología.

GENÉTICA

La genética de la DOE es bastante heterogénea a diferencia de otras enfermedades esclerosantes. Se han descrito varias mutaciones genéticas: las descritas por Campeau y cols.⁴³ en el año 2012, en las que se observa una mutación del gen del nucleósido transportador *SLC29A3*; Sule y cols.⁴⁴ en el 2013 encontraron la misma mutación en un paciente con DOE y sugieren que existe una heterogeneidad. En el 2016, Lida y cols. describen la mutación *LRRK1* (*Leucine rich repeat Kinase 1*) con displasia metafisaria osteoesclerótica.⁴⁵

Guo y cols.⁴⁶ en el 2018 informan la mutación *TNFRSF11A* (receptor de la superfamilia del factor de necrosis tumoral), que codifica la activación del receptor NF-kappa B (RANK), y el regulador de las células T1 o *TCIRG1*, que codifica un componente de la bomba de protones de los osteoclastos necesario para la producción de ácido clorhídrico.¹¹ Un año después, el grupo de Guo y cols. informa la mutación del *CSF1R* (mutación de *Colony-stimulating factor 1 receptor*) de tipo bialélica en una enfermedad en la que se observa una asociación de disosteoesclerosis y enfermedad de Pyle, describiendo

anormalidades cerebrales, neurodegeneración y disosteoesclerosis.⁴⁷

16. HIPOFOSFATASIA

Esta enfermedad genética es causada por una mutación del gen de la fosfatasa alcalina (*TNSALP* o *ALPL*). Se expresa en varios órganos como el esqueleto, el desarrollo de los dientes, el riñón y el hígado. Esta enzima ayuda a la conversión del pirofosfato inorgánico, esencial para la cristalización de la hidroxiapatita.^{48,49,50}

Es un trastorno hereditario causado por una o más mutaciones en el gen de la fosfatasa alcalina no específica de tejido (TNSALP). Este gen indica a la célula que produzca la proteína fosfatasa alcalina no específica de tejido. La fosfatasa alcalina (FA) es esencial para el desarrollo de los huesos y de los dientes. Se han descubierto unos 300 tipos de mutaciones en este gen que impiden que funcione bien, afectando el proceso adecuado de mineralización. La disminución de los niveles de FA a nivel sérico se debe a la disminución de la actividad enzimática de las isoenzimas hepáticas, renales y óseas. Este gen se localiza en el brazo corto del cromosoma 1 (a diferencia de las específicas, como intestino, placenta o células germinales, cuyos genes se agrupan en el brazo largo del cromosoma 2). Por ello se observa un aumento en la concentración urinaria de la fosfoetanolamina y del piridoxal-5'-fosfato. Estas mutaciones generan cambios en los aminoácidos, ocasionando las anomalías estructurales en la mineralización ósea.⁵¹

17. HIPERFOSFATASIA

Definición y causas: La hiperfosfatasa, también conocida como hiperfosfatasa con deficiencia intelectual (HPMRS), es una enfermedad genética rara caracterizada por niveles anormalmente altos de fosfatasa alcalina en sangre y varios problemas esqueléticos y neurológicos. Esta condición es causada por mutaciones en genes específicos que afectan la síntesis y función de proteínas ancladas a la membrana celular

GENES INVOLUCRADOS

- **Gen PIGV:** Es crucial para la biosíntesis del anclaje de glucosilfosfatidilinositol (GPI), que fija

ciertas proteínas a la superficie de la célula. Las mutaciones en este gen provocan la interrupción de esta biosíntesis, lo que resulta en niveles elevados de fosfatasa alcalina y síntomas clínicos asociados, como deficiencia intelectual y anomalías esqueléticas.⁵²

- **Otros genes:** Además de *PIGV*, mutaciones en genes como *PIGO*, *PGAP2* y *PGAP3* también han sido asociadas con HPMRS. Estos genes están igualmente involucrados en la vía de síntesis del GPI.^{53,54}

El Síndrome de Mabry se caracteriza por hiperfosfatasa, retardo mental, síndrome convulsivo y déficit neurológico. En el Mabry, las causas son las mutaciones de los genes *PIGV*, *PIGO* y *PGAP2*. Estos genes producen una molécula llamada ancla GPI que se une a la fosfatasa alcalina, lo que genera un aumento de la misma.

18. ENFERMEDAD DE CAMURATI-ENGELMANN (ECE)

Es una entidad poco común debida a mutaciones en el gen que codifica el TGF- β 1 (factor de crecimiento transformante beta 1). Se caracteriza por hiperostosis de los huesos largos y del cráneo, acompañada de dolores óseos intensos, ocasionalmente debilidad muscular y marcha de pato (marcha anadeante); se hereda de forma autosómica dominante. Collet y cols. describen una variante p.Arg156Cys en el gen del *TGFB1*.⁵⁵

19. PAQUIDERMOPERIOSTOSIS (SÍNDROME DE TOURAINE-SOLENTE-GOLÉ)

La forma primaria se considera una enfermedad hereditaria; solo se encuentra una historia familiar en el 25-38% de los casos. Se han detectado anomalías cromosómicas y una mayor incidencia del HLA-B12.⁵⁶

REFERENCIA:

1. Boyden LM, Mao J, Belsky J, Mitzner L, Farhi A, Mitnick MA, Wu D, Insogna K, Lifton RP. High bone density due to a mutation in LDL-receptor-related protein 5. *N Engl J Med*. 2002 May 16;346(20):1513-21.
2. Kwee ML, Balemans W, Cleiren E, Gille JJ, Van Der Blij F, Sepers JM, Van Hul W. An autosomal dominant high bone mass phenotype in association with craniosynostosis in an extended family is caused by an LRP5 missense mutation. *J Bone Miner Res*. 2005 Jul;20(7):1254-60.
3. Cui Y, Niziolek PJ, MacDonald BT, Zylstra CR, Alenina N, Robinson DR, Zhong Z, Matthes S, Jacobsen CM, Conlon RA, et al. Lrp5 functions in bone to regulate bone mass. *Nat Med*. 2011 Jun;17(6):684-91.
4. Gregson CL, Wheeler L, Hardcastle SA, Appleton LH, Addison KA, Brugmans M, Clark GR, Ward KA, Paggiosi M, Stone M, et al. Mutations in Known Monogenic High Bone Mass Loci Only Explain a Small Proportion of High Bone Mass Cases. *J Bone Miner Res*. 2016 Mar;31(3):640-9.
5. Whyte MP, McAlister WH, Zhang F, Bijanki VN, Nenninger A, Gottesman GS, Lin EL, Huskey M, Duan S, Dahir K, Mumm S. New explanation for autosomal dominant high bone mass: Mutation of low-density lipoprotein receptor-related protein 6. *Bone*. 2019 Oct;127:228-243.
6. Brance ML, Brun LR, Cócáro NM, Aravena A, Duan S, Mumm S, Whyte MP. High Bone Mass from Mutation of Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 6 (LRP6). *Bone*. 2020;141:115550.
7. Charoenngam N, Nasr A, Shirvani A, Holick MF. Hereditary Metabolic Bone Diseases: A Review of Pathogenesis, Diagnosis and Management. *Genes (Basel)*. 2022 Oct 17;13(10):1880.
8. Dupuis-Girod S, Corradini N, Hadj-Rabia S, et al. Osteopetrosis, lymphedema, anhidrotic ectodermal dysplasia, and immunodeficiency in a boy and incontinentia pigmenti in his mother. *Pediatrics*. 2002 Jun;109(6):e97.
9. Whyte M.P. Sclerosing Bone Disorders in: primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism sixth edition. chapter 71, pp 402-403.

- 10.** Cundy T, Hegde M, Naot D, Chong B, King A, Wallace R, Mulley J, Love DR, Seidel J, Fawcner M, Banovic T, Callon KE, Grey AB, Reid IR, Middleton-Hardie CA, Cornish J. A mutation in the gene *TNFRSF11B* encoding osteoprotegerin causes an idiopathic hyperphosphatasia phenotype. *Hum Mol Genet.* 2002 Sep 1;11(18):2119-27.
- 11.** Guo L, Girisha KM, Iida A, et al. Identification of a novel *LRRK1* mutation in a family with osteosclerotic metaphyseal dysplasia. *J Hum Genet.* 2017;62(3):437-441.
- 12.** Van Hul E, Gram J, Bollerslev J, Van Wesenbeeck L, Mathysen D, Andersen PE, Vanhoenacker F, Van Hul W. Localization of the gene causing autosomal dominant osteopetrosis type I to chromosome 11q12-13. *J Bone Miner Res.* 2002 Jun;17(6):1111-7.
- 13.** Gelb BD, Brömme D, Desnick RJ. Pycnodysostosis: Cathepsin K deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Child B, Vogelstein B (eds). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. pp 3453-3468.
- 14.** Everts V, Hou WS, Rialland X, Tigchelaar W, et al. Cathepsin K deficiency in pycnodysostosis results in accumulation of non-digested phagocytosed collagen in fibroblasts. *Calcif Tissue Int.* 2003 Oct;73(4):380-6.
- 15.** Soliman AT, Rajab A, AlSalmi I, Darwish A, Asfour M. Defective growth hormone secretion in children with pycnodysostosis and improved linear growth after growth hormone treatment. *Arch Dis Child.* 1996 Sep;75(3):242-4
- 16.** Pyle E. A case of unusual bone development. *J Bone Joint Surg Am.* 1931;13(4):874-6.
- 17.** Simsek Kiper PO, Saito H, Gori F, Unger S, Hesse E, Yamana K, et al. Cortical-Bone Fragility—Insights from *sFRP4* Deficiency in Pyle's Disease. *N Engl J Med.* 2016 Jun 30;374(26):2553-62.
- 18.** vAlbagha OM, Visconti MR, Alonso N, Langston AL, Cundy T, Dargie R, Dunlop MG, Fraser WD, Hooper MJ, Isaia G, Nicholson GC, del Pino Montes J, Gonzalez-Sarmiento R, di Stefano M, Tenesa A, Walsh JP, Ralston SH. Genome-wide association study identifies variants at *CSF1*, *OPTN* and *TNFRSF11A* as genetic risk factors for Paget's.
- 19.** Sebastian A, Loots GG. Genetics of *Sost*/*SOST* in sclerosteosis and van Buchem disease animal models. *Metabolism.* 2018 Mar;80:38-47.
- 20.** Balemans W, Ebeling M, Patel N, Van Hul E, Olson P, Dioszegi M, Lacza C, Wuyts W, Van Den Ende J, Willems P, et al. Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (*SOST*). *Hum Mol Genet.* 2001 Mar 1;10(5):537-43.
- 21.** van Lierop AH, Hamdy NAT, Hamersma H, van Bezooijen RL, Power J, Loveridge N, Papapoulos SE. Patients with sclerosteosis and disease carriers: Human models of the effect of sclerostin on bone turnover. *J Bone Miner Res.* 2011;26:2804-2811.
- 22.** Bukowska-Olech E, Sowińska-Seidler A, Szczałuba K, Jamsheer A. A novel biallelic splice-site variant in the *LRP4* gene causes sclerosteosis 2. *Birth Defects Res.* 2020;112(9):652-659.
- 23.** Osteoprotegerin Deficiency and Juvenile Paget's Disease. *N Engl J Med.* 2002;347:1622-1623.
- 24.** Michou L, Collet C, Laplanche JL, Orcel P, Cornélis F. Genetics of Paget's disease of bone. *Joint Bone Spine.* 2006 May;73(3):243-8
- 25.** Naot D, Choi A, Musson DS, Simsek Kiper PÖ, Utine GE, Boduroglu K, Peacock M, DiMeglio LA, Cundy T. Novel homozygous mutations in the osteoprotegerin gene *TNFRSF11B* in two unrelated patients with juvenile Paget's disease. *Bone.* 2014 Nov;68:6-10.

-
- 26.** Merchant A, Smielewska M, Patel N, Akunowicz JD, Saria EA, Delaney JD, Leach RJ, Seton M, Hansen MF. Somatic mutations in SQSTM1 detected in affected tissues from patients with sporadic Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res.* 2009 Mar;24(3):484-94
- 27.** Guay-Bélanger S, Picard S, Gagnon E, Morissette J, Siris ES, Orcel P, Brown JP, Michou L. Detection of SQSTM1/P392L post-zygotic mutations in Paget's disease of bone. *Hum Genet.* 2015 Jan;134(1):53-65.
- 28.** Saito T, Kinoshita A, Yoshiura K, Makita Y, Wakui K. Domain-specific mutations of a transforming growth factor (TGF)-beta 1 latency-associated peptide cause Camurati-Engelmann disease because of the formation of a constitutively active form of TGF-beta 1. *J Biol Chem.* 2001 Apr 13;276(15):11469-72.
- 29.** Kinoshita A, Fukumaki Y, Shirahama S, Miyahara A, Nishimura G, et al. TGF β 1 mutations in four new families with Camurati-Engelmann disease: Confirmation of independently arising LAP domain-specific mutations. *Am J Med Genet A.* 127A(1):104-107.
- 30.** Janssens K, Gershoni-Baruch R, Gueñabens N, Migone N, et al. Mutations in the gene encoding the latency-associated peptide of TGF-beta 1 cause Camurati-Engelmann disease. *Nat Genet.* 2000 Nov;26(3):273-5.
- 31.** Kotwal A, Clarke BL. Melorheostosis: A Rare Sclerosing Bone Dysplasia. *Curr Osteoporos Rep.* 2017;15:335-342.
- 32.** Couto AR, Bruges-Armas J, Peach CA, Chapman K, Brown MA, Wordworth BP, Zhang Y. A Novel LEMD3 Mutation Common to Patients with Osteopoikilosis With and Without Melorheostosis. *Calcif Tissue Int.* 2007;81:81-84.
- 33.** Gnoli M, Staals EL, Campanacci L, Ferrari S, Sangiorgi L. Melorheostosis and Osteopoikilosis: Clinical and Molecular Description of an Italian Case Series. *Calcif Tissue Int.* 2019;105(2):215-21
- 34.** Kang H, Jha S, Deng Z, Fratzl-Zelman N, Cabral WA, Ivovic A, et al. Somatic activating mutations in MAP2K1 cause melorheostosis. *Nat Commun.* 2018;9(1):1390
- 35.** Whyte MP, McAlister WH, Zhang F, Bijanki VN, Nenniger A, Gottesman GS, et al. Melorheostosis: Exome Sequencing of an Associated Dermatoses Implicates Postzygotic Mosaicism of Mutated KRAS. *J Bone Miner Res.* 2017;32(7):1427-35.
- 36.** Perdu B, de Freitas F, Frints SG, Schouten M, Schrander-Stumpel C, Barbosa M, Pinto-Basto J, Reis-Lima M, de Vernejoul MC, Becker K, et al. Osteopathia striata with cranial sclerosis owing to WTX gene defect. *J Bone Miner Res.* 2010 Jan;25(1):82-90.
- 37.** Holman SK, Morgan T, Baujat G, Cormier-Daire V, Cho TJ, Lees M, Samanich J, Tapon D, Hove HD, Hing A, Hennekam R, Robertson SP. Osteopathia striata congenita with cranial sclerosis and intellectual disability due to contiguous gene deletions involving the WTX locus. *Clin Genet.* 2013 Mar;83(3):251-6.
- 38.** Krishnan V, Bryant HU, MacDougald OA. Regulation of bone mass by Wnt signaling. *J Clin Invest.* 2006;116:1202-1209.
- 39.** Ellis RW. Osteopetrosis: (section for the study of disease in children). *Proc R Soc Med.* 1934;27(12):1563-1571.
- 40.** Spranger J, Albrecht C, Rohwedder HJ, Wiedemann HR. Die Dysosteosklerose-eine Sonderform der generalisierten Osteosklerose. *Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed.* 1968;109(4):504-512.
- 41.** Chitayat D, Silver K, Azouz EM. Skeletal dysplasia, intracerebral calcifications, optic atrophy, hearing impairment, and mental retardation: nosology of dysosteosclerosis. *Am J Med Genet.* 1992;43(3):517-523.

- 42.** Whyte MP, Wenkert D, McAlister WH, et al. Dysosteosclerosis presents as an “osteoclast-poor” form of osteopetrosis: comprehensive investigation of a 3-year-old girl and literature review. *J Bone Miner Res.* 2010;25(11):2527-2539.
 - 43.** Campeau PM, Lu JT, Sule G, et al. Whole-exome sequencing identifies mutations in the nucleoside transporter gene SLC29A3 in dysosteosclerosis, a form of osteopetrosis. *Hum Mol Genet.* 2012;21(22):4904-4909.
 - 44.** Sule G, Campeau PM, Zhang VW, et al. Next-generation sequencing for disorders of low and high bone mineral density. *Osteoporos Int.* 2013;24(8):2253-2259.
 - 45.** Iida A, Xing W, Docx MK, et al. Identification of biallelic LRRK1 mutations in osteosclerotic metaphyseal dysplasia and evidence for locus heterogeneity. *J Med Genet.* 2016;53(8):568-574.
 - 46.** Guo L, Elcioglu NH, Karalar OK, et al. Dysosteosclerosis is also caused by TNFRSF11A mutation. *J Hum Genet.* 2018;63(6):769-774.
 - 47.** Guo L, Bertola DR, Torello A, et al. Bi-allelic CSF1R Mutations Cause Skeletal Dysplasia of Dysosteosclerosis-Pyle Disease Spectrum and Degenerative Encephalopathy. *Am J Hum Genet.* 2019;104(5):925-935. doi:10.1016/j.ajhg.2019.03.004
 - 48.** Whyte MP. Hypophosphatasia - aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2016 Apr;12(4):233-46.
 - 49.** Mornet E. Hypophosphatasia. *Metabolism.* 2018 May;82:142-155.
 - 50.** Beck C, Morbach H, Richl P, Stenzel M, Girschick HJ. How can calcium pyrophosphate crystals induce inflammation in hypophosphatasia or chronic inflammatory joint diseases? *Rheumatol Int.* 2009;29:229–238.
 - 51.** Zhang Q, Qin Z, Yi S, Wei H, Zhou XZ, Shen F. Case Report: Variations in the ALPL Gene in Chinese Patients With Hypophosphatasia. *Front Genet.* 2021 Oct 12;12:732621.
 - 52.** Krawitz PM, et al. Mutations in PIGV cause hyperphosphatasia with mental retardation syndrome, an autosomal-recessive form of intellectual disability with hypophosphatasia. *Am J Hum Genet.* 2010;86(4):471-478.
 - 53.** Krawitz PM, et al. Mutations in PIGO, a member of the GPI-anchor-synthesis pathway, cause hyperphosphatasia with mental retardation syndrome. *Am J Hum Genet.* 2012;91(1):146-151.
 - 54.** Tarailo-Graovac M, et al. The genotypic and phenotypic spectrum of PIGA deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10(1):23.
 - 55.** Collet C, Laplanche JL, de Vernejoul MC. Camurati-Engelmann disease with obesity in a newly identified family carrying a missense p.Arg156Cys mutation in the TGFB1 gene. *Am J Med Genet A.* 2013 Aug;161A(8):2074-7.
 - 56.** Jajić I. Primary hypertrophic osteoarthropathy. *Clin Exp Rheumatol.* 1987;5(1):85-88. (Este es el review clásico donde Jajić resume sus hallazgos previos de 1980 sobre la asociación con el antígeno HLA-B12).
 - 57.** Bhadada SK, Rastogi A, Steenackers E, Boudin E, Arya A, Dhiman V, Bhansali A, Van Hul W. Novel SOST gene mutation in a sclerosteosis patient and her parents. *Bone.* 2013 Feb;52(2):707-10.
- Ramsay L, Van Buchem's disease (hyperostosis corticalis generalisata). Case study, Radiopaedia.org (Accessed on 21 Aug 2026) <https://doi.org/10.53347/rID-45045> ESTA REFERENCIA ES DE LA FIGURA 2 AUN NO ES SEGURA EL DR. DEBE DECIDIR SI LA FOTO ES CORRECTA

CLASIFICACIÓN Y PATOGENIA DE LAS ENFERMEDADES

ESCLEROSANTES U OSTEOCONDENSANTES

Antonio Iglesias-Gamarra¹

CLASIFICACIÓN Y PATOGENESIS

Muchas clasificaciones han sido realizadas en los pasados 50 años fundamentadas en hallazgos radiológicos, histológicos y clínicos. Estas clasificaciones, influenciadas por la gran proliferación de subvariedades de entidades osteocondensantes no totalmente definidas o estudiadas, y por múltiples epónimos, crearon caos y confusión. El continuo avance en el conocimiento en genética, biología molecular, señalización intracelular e intercelular y el desarrollo de la inmuno-osteología han permitido tener conceptos más claros que facilitan enormemente su clasificación, haciéndola útil y aplicable en la orientación clínico-radiológica. Una forma para entender y agrupar las enfermedades osteocondensantes es la siguiente [1-3] (ver Tabla 1):

activación del osteoclasto; además el osteoblasto secreta OPG, una molécula que actúa como receptor señuelo secuestrando a RANKL y regulando su interacción con RANK.

1. ENFERMEDADES OSTEOCONDENSANTES POR DEFECTO EN EL OSTEOCLASTO

El osteoclasto es una célula gigante multinucleada responsable de la resorción del tejido óseo; el fracaso en el reclutamiento del osteoclasto hacia la unidad de remodelado óseo y su disfunción resorptiva puede ser secundaria a un defecto extrínseco al osteoclasto (con expresión génica defectuosa de proteínas en células presentes en el microambiente óseo que orientan su reclutamiento) o por mutaciones y polimorfismos genéticos intrínsecos del osteoclasto que se traducen en la elaboración de proteínas no funcionales.

La resorción ósea es un proceso coordinado que inicialmente implica la unión del osteoclasto activado al tejido óseo, seguido por la resorción; así, la integrina $\alpha_v\beta_3$ expresada en el osteoclasto durante su maduración, al interactuar con secuencias RGD (secuencia Arg-Gly-Asp de aminoácidos) presentes en proteínas de la matriz ósea como la osteopontina, sialoproteína y vitronectina, entre otras [4], establece el área de sellado óseo. La membrana plasmática toma una forma dentada, iniciándose la resorción ósea y la formación de la laguna de resorción o laguna de Howship [5,6].

El papel del microambiente en la laguna de resorción es acidificado hasta obtener un pH de 4 a 5 por el transporte extracelular de hidrógeno realizado por bombas de protones intramembrana; el cloro se intercambia con el bicarbonato manteniendo el pH intracelular y secundariamente es integrado a la laguna de resorción mediante canales de cloro tipo 7

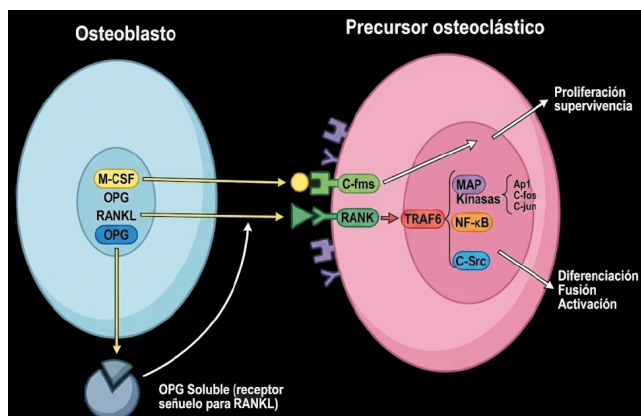


Figura 1. c RANK/RANKL/OPG/TRAF6. El osteoblasto secreta M-CSF, el cual actúa sobre el receptor C-fms localizado en la membrana del precursor osteoclástico, interacción que favorece la proliferación y supervivencia del preosteoclasto; el osteoblasto secreta RANKL, el cual actúa sobre su receptor RANK en la membrana del precursor osteoclástico, esto desencadena una cascada molecular coordinada por TRAF6 que culmina con la diferenciación, fusión de los preosteoclastos, y formación con

¹ Profesor Titular de la Facultad Medicina, Universidad Nacional, BogotáColombia

(CLCN7). Estos dos procesos son determinantes en la movilización de la matriz ósea mineral (principalmente hidroxapatita) y en la exposición de la matriz ósea orgánica, que es degradada por la catepsina K procedente de vesículas lisosomales. La alteración en las vías de señalización intracelular con acidifica-

ción y actividad colagenasa deficiente o defectuosa se manifiesta en diferentes formas de osteopetrosis o picnodisostosis, respectivamente (ver Figura 2).

Tabla 1. Enfermedad osteocondensante, defecto genético y mecanismo patogénico.

Enfermedad osteocondensante Gen Locus Transmisión Efecto de la mutación Patogénesis					
Defecto en el osteoclasto					
Osteopetrosis autosómica recesiva	CA II	8q22	AR	Pérdida de función	Acidificación alterada
Osteopetrosis autosómica recesiva	TC1RG1	11q12-q13	AR	Pérdida de función	Acidificación alterada
Osteopetrosis autosómica recesiva	CLCN7	16p13	AR	Pérdida de función	Acidificación alterada
Enfermedad de Albers-Schönberg	CLCN7	16p13	AD	Efecto dominante	Acidificación alterada
Picnodisostosis	CTSK	1q21	AR	Pérdida de función	Actividad colagenasa deficiente
Defecto en el osteoblasto					
Esclerostosis	SOST	17q12-q21	AR	Pérdida de función	Inhibición alterada de BMP/Smads
Enfermedad de Van Buchem	SOST	17q12-q21	AR	Pérdida de función	Inhibición alterada de BMP/Smads
Enfermedad de Worth-wollin	LRP5	11q12-q13	AD	Ganancia de función	Inhibición alterada de Wnt/LRP5/BCatenina
Osteopetrosis autosómica dominante tipo I	LRP5	11q12-q13	AD	Ganancia de función	Inhibición alterada de Wnt/LRP5/BCatenina
Displasia cráneo-metáfisaria	ANKH	5p14-p15	AD	Desconocida	Flujo alterado de Ppi
Osteopoiquilosis AD	LEMD3	12q14		Desconocida	Translocación de Smads alterada?
Defecto por imbalance homeostático óseo (mixto)					
Enfermedad de CamurattiEngelmann	TGFB1	19q13	AD	Ganancia de función	Inducción de vía de señalización TGF-B
Enfermedad de Paget juvenil	OPG	8q24	AR	Pérdida de función	Incremento de la señalización NFkB
Enfermedad de Paget ósea	p62	5q35	AD	Ganancia de función	Incremento de la señalización NFkB
Hiperfosfatasia	RANK	18q21	AD	Ganancia de función	Incremento de la señalización NFkB

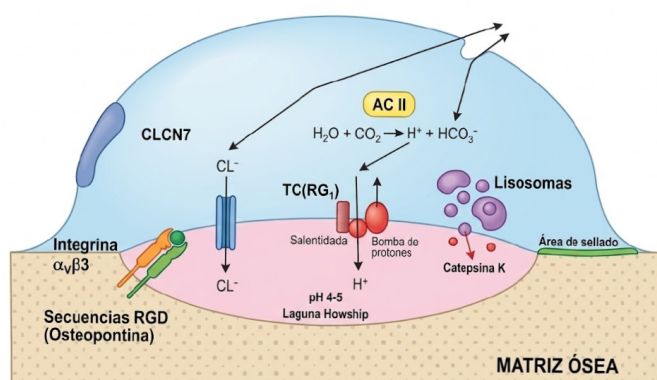


Figura 2. Esquema de resorción osteoclástica. La fusión del osteoclasto al hueso es facilitada por la interacción de la integrina $\alpha_v\beta_3$ con secuencias RGD; la formación, acidificación y desmineralización en la laguna de Howship se inicia con la expresión de anhidrasa carbónica tipo II y el transporte extracelular de hidrógeno realizado por bombas

de protones intramembrana; el cloro se intercambia con el bicarbonato manteniendo el pH intracelular y secundariamente es integrado a la bahía de resorción mediante canales de cloro tipo 7, pasos determinantes en la movilización de la matriz ósea mineral y en la exposición de la matriz ósea orgánica que es degradada por catepsina K procedente de vesículas lisosomales.

OSTEOPETROSIS

Las osteopetrosis incluyen un grupo heterogéneo de condiciones caracterizadas por incremento de la densidad ósea debido a una resorción alterada. Las diferentes subformas son clasificadas con base en defectos moleculares genéticos, edad de inicio y características clínicas en dos formas principales: la forma maligna infantil (osteopetrosis autosómica recesiva) y la forma benigna adulta (osteopetrosis autosómica dominante tipo II o enfer-

medad de Albers-Schönberg) [7].

OSTEOPETROSIS AUTOSÓMICA RECESIVA:

Obedece a mutaciones inactivantes en tres genes con loci identificados (ver Tabla 1); sin embargo, mutaciones genéticas en actual estudio, como mutaciones recesivas de RANKL, podrían explicar otras formas de osteopetrosis [8,9]. Se manifiesta durante la infancia; los pacientes suelen presentar hematópoyesis ineficaz, con esplenomegalia, hemólisis y sangrados a causa del excesivo tejido óseo en los espacios medulares; erupción retardada de la dentición, fracturas y compresión de pares craneales con sintomatología dependiente de la estructura comprometida, además de hipertensión endocraneal. El compromiso neurológico está presente en algunos pacientes independiente de la compresión nerviosa. Los huesos son densos a la exploración radiológica, comprometiendo mayormente estructuras dependientes de osificación endocondral (Figura 3). Sin tratamiento, el cual es el trasplante de médula ósea, los pacientes usualmente fallecen en la primera década de la vida [10].

OSTEOPETROSIS AUTOSÓMICA DOMINANTE TIPO II (ENFERMEDAD DE ALBERS-SCHÖNBERG):

Denominada también forma adulta o benigna, resulta de la pérdida de actividad del canal de cloro 7 por mutación inactivante heterocigota en el gen *CLCN7* con penetrancia incompleta [11] (Figura 4). Los pacientes suelen ser asintomáticos; las manifestaciones clínicas son escasas y ocurren usualmente en adolescentes. Las principales complicaciones afectan el esqueleto: las fracturas ocurren en un 80 % de los casos, con una media de tres fracturas por paciente; pueden presentarse en cualquier hueso largo y en los arcos posteriores de las vértebras, siendo el fémur el hueso más frecuentemente afectado. La osteoartrosis, osteoesclerosis de la base del cráneo, osteomielitis, hematópoyesis ineficaz y abscesos dentarios son otras complicaciones informadas [12,13]. Las características radiológicas incluyen bandas escleróticas en los platillos de los cuerpos vertebrales que dan la apariencia de “vértebra en sándwich” (casi patognomónico de osteopetrosis), bandas de esclerosis mal definidas en los platillos vertebrales o imagen de *Rugger-Jersey*, y apariencia de “hueso en el interior de hueso” visibles en huesos

ilíacos, base del cráneo y cuerpos vertebrales [14] (Figuras 5 A-D). Las características radiográficas pueden ser identificadas en forma temprana en la infancia, con empeoramiento radiológico en el tiempo [15]. La consolidación defectuosa posquirúrgica y la infección son comunes y su pronóstico es bueno.

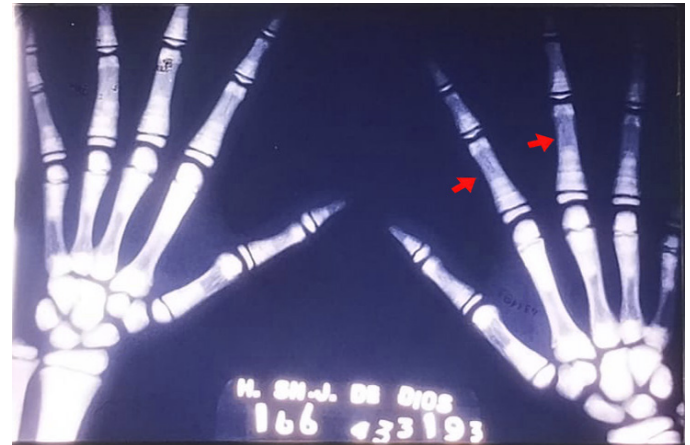


Figura 3. Osteopetrosis autosómica recesiva. Radiografía de manos con aumento de la densidad ósea, que afecta los huesos del carpo, metacarpo, las falanges y los centros de osificación.

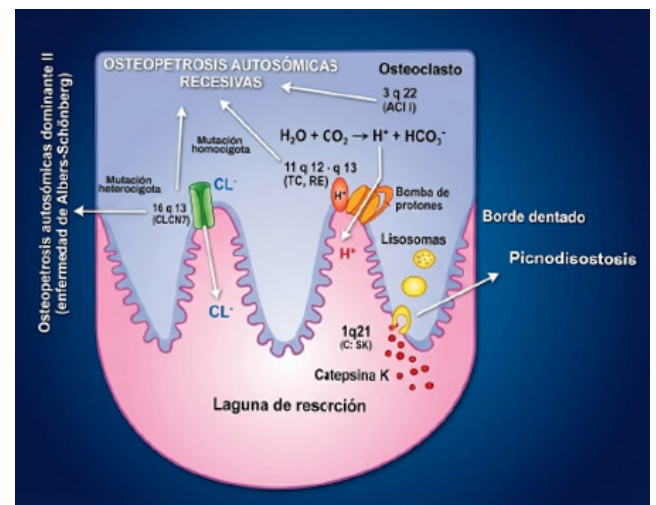


Figura 4. Esquema que representa los genes y la expresión de proteínas defectuosas en las enfermedades osteocondensantes por defecto en el osteoclasto. La deficiencia de anhidrasa carbónica II y mutaciones homocigotas en *CLCN7* y *TC1RG1* son responsables de osteopetrosis recesivas malignas; la mutación heterocigota en *CLCN7* es responsable de la osteopetrosis autosómica dominante tipo II; las mutaciones en *CTSK* con expresión de catepsina K se traducen como picnodisostosis.

PICNODISOSTOSIS

Es la enfermedad que sufrió el pintor impresionista francés del Moulin Rouge, Henri de Toulouse-Lautrec (1864-1901). Posterior a la resorción de la matriz mineral ósea, el segundo paso implica la degradación de la matriz ósea orgánica; la catepsina K es una enzima lisosomal ácida secretada en la laguna de resorción para fragmentar al colágeno tipo 1, a la osteopontina y la osteonectina a un pH bajo. Las mutaciones en el gen CTSK que codifica para la catepsina K han sido identificadas como la causa de la picnodisostosis [16].

La picnodisostosis es un trastorno autosómico recesivo generalmente diagnosticado en la infancia [17,18], con características fenotípicas propias caracterizadas por talla corta (1,35 a 1,50 metros), facies típica con cabeza grande, región frontal y occipital protuberante, cráneo alargado, nariz delgada, ángulo de la mandíbula obtuso con apariencia de micrognatia, ectopia dentaria, platibasia y paladar ojival. El tórax es estrecho con *pectus excavatum*, cifoescoliosis, hiperlordosis lumbar y genu valgo (secundario a fracturas recurrentes en miembros inferiores); las manos y los pies son pequeños, cuadrados y con dedos cortos. Las fracturas comienzan a presentarse en la segunda década de la vida [19] (Figuras 6 A, 7B). Los hallazgos radiológicos precisan el diagnóstico; existe osteoesclerosis generalizada, los huesos largos presentan hiperostosis con estrechamiento parcial del canal medular y acroosteólisis; las vértebras son densas con sus apófisis transversas respetadas; la calota y la base del cráneo son escleróticas con órbitas radiodensas y suele existir pérdida de la neummatización de los huesos paranasales.

Figuras 5 (A, B, C, D). Osteopetrosis autosómica dominante tipo II. (A) Osteoesclerosis en la base del cráneo. (B) Radiografía de la columna vertebral lumbar: imagen de “hueso dentro de hueso” en los cuerpos vertebrales. (C) Bandas escleróticas bien definidas en los platillos de los cuerpos vertebrales que les dan la apariencia de “vértebra en sándwich” (flechas); no debe confundirse con bandas de esclerosis mal definidas o imagen de Rucker-Jersey. (D) Imagen de “hueso dentro de hueso” en las crestas ilíacas (cabeza de flechas).

Figuras 6 (A, B). Picnodisostosis. (A) Incremento en la densidad de los huesos de los miembros inferiores; se

identifica ensanchamiento en las epífisis. (B) Acroosteólisis en falanges distales e incremento difuso de la densidad ósea en tarso, metatarso y falanges de los pies.



Figura 5 A.



Figura 5 B.

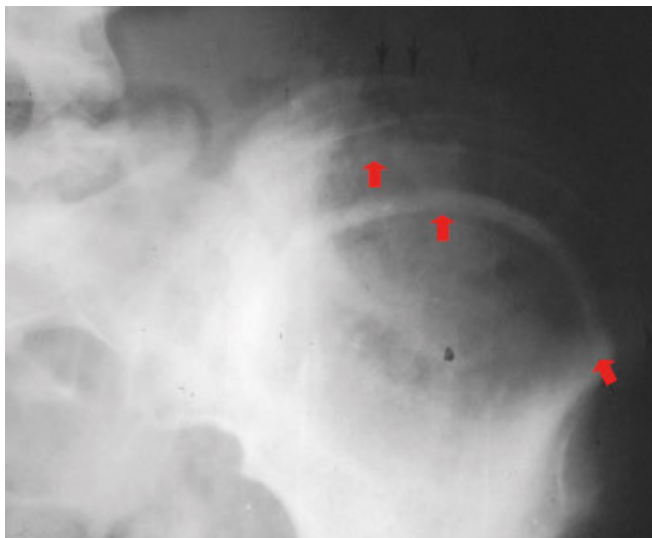


Figura 5 D.



Figura 6 A.

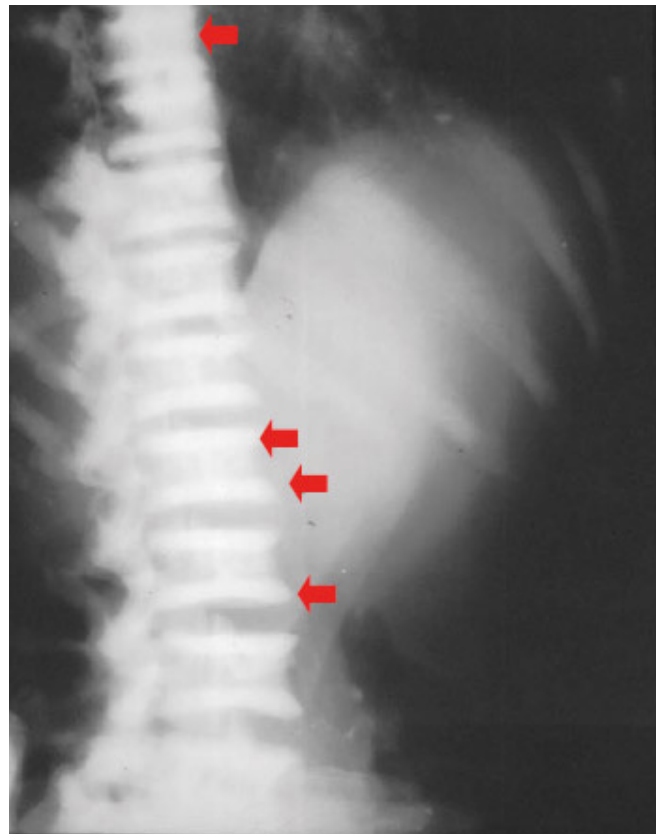


Figura 6 C.



Figura 6 B.

2. ENFERMEDADES OSTEOCONDENSANTES POR DEFECTO EN EL OSTEOLASTO

El osteoblasto es la célula formadora de hueso; ella produce matriz orgánica compuesta principalmente por colágeno tipo 1, la cual es posteriormente mineralizada. Su función es condicionada por vías de señalización meticulosamente reguladas y coordinadas; parte de su desequilibrio se manifiesta

con incremento de la masa ósea que se exterioriza con diversos fenotipos clínicos de enfermedades osteocondensantes. Han sido identificadas cuatro anomalías genéticas que dirigen su desarrollo.

VÍA DE SEÑALIZACIÓN BMP/SMADS:

Las proteínas morfogénicas del hueso (BMP) son un grupo de moléculas de señalización que pertenecen a la superfamilia de péptidos TGF-beta; son potentes factores capaces de estimular la diferenciación osteoblástica y la formación ósea. Sus acciones en el osteoblasto son mediadas por receptores específicos de superficie celular, las proteínas Smad y las MAP-quinasas, y moduladas por proteínas extra e intracelulares mediante mecanismos locales de retroalimentación negativa (feedback).

Los antagonistas de las BMP bloquean las señales de transducción a múltiples niveles que incluyen antagonismo extracelular, bloqueo de sus receptores, proteínas inhibitorias intracelulares y ubiquitinización con degradación en el inmunoproteasoma de BMP [20]. La unión de BMP a sus receptores fosforila a Smad 1, Smad 5 y Smad 8 (denominadas R-Smads); estas forman un complejo con Smad 4 (denominado Co-Smad) que se transloca al núcleo e interactúa con factores transcripcionales, interacción facilitada por proteínas de la membrana nuclear interna como MAN1 [21,22] (Figura 7), para inducir la expresión génica e iniciar la formación de proteínas de la matriz ósea [23]. Smad 6 y 7 (denominadas I-Smads) son mediadores de regulación negativa en esta vía de formación ósea.

La esclerostina o *SOST* es un miembro de la familia de proteínas inhibitorias extracelulares de BMP, expresada casi exclusivamente en el osteocito; *SOST* es capaz de antagonizar a BMP2 y BMP4 quizá con

mediación de I-Smads.

VÍA DE SEÑALIZACIÓN WNT/LRP5/BETA-CATENINA:

Esta vía juega un papel relevante en la diferenciación del osteoblasto y el mantenimiento de la masa ósea. En esta vía intervienen proteínas reguladoras, entre ellas LRP5, la cual es un correceptor supuesto (putative) de membrana que tiene función dual; así, facilita la formación ósea mediante la unión a proteínas denominadas Wnt y *Frizzled*, formando un complejo trimolecular que activa a Dsh, generando dispersión del complejo de destrucción de la beta-catenina (APC + Axin + GSK3 + CK1 alfa); así, la beta-catenina se transloca al núcleo, activa factores de transcripción e inicia la expresión génica de proteínas de matriz ósea (Figura 8). LRP5 con función dual inhibe coordinadamente la formación ósea mediante la unión a un antagonista extracelular denominado Dkk1 y a Kremen, una proteína de inhibición transmembranaria; la internalización citosólica de este complejo inhibe a Dsh y favorece la integración del complejo de destrucción de la beta-catenina, la cual es ubiquitinizada, degradada y ulteriormente desintegrada en el inmunoproteasoma. Proteínas como sFRPs se comportan como antagonistas señuelos extracelulares, y WIF-1 liga a Wnts e impide su unión a LRP5 [24-26].

La mineralización de la matriz ósea inorgánica es regulada por el pirofosfato, un inhibidor de la formación de cristales de hidroxapatita, el cual se desplaza hacia el espacio extracelular cooperado por múltiples proteínas transmembrana denominadas ANK que regulan los niveles de pirofosfato en el osteoblasto y son codificadas por el gen *ANKH* [27,28] (Figura 9).

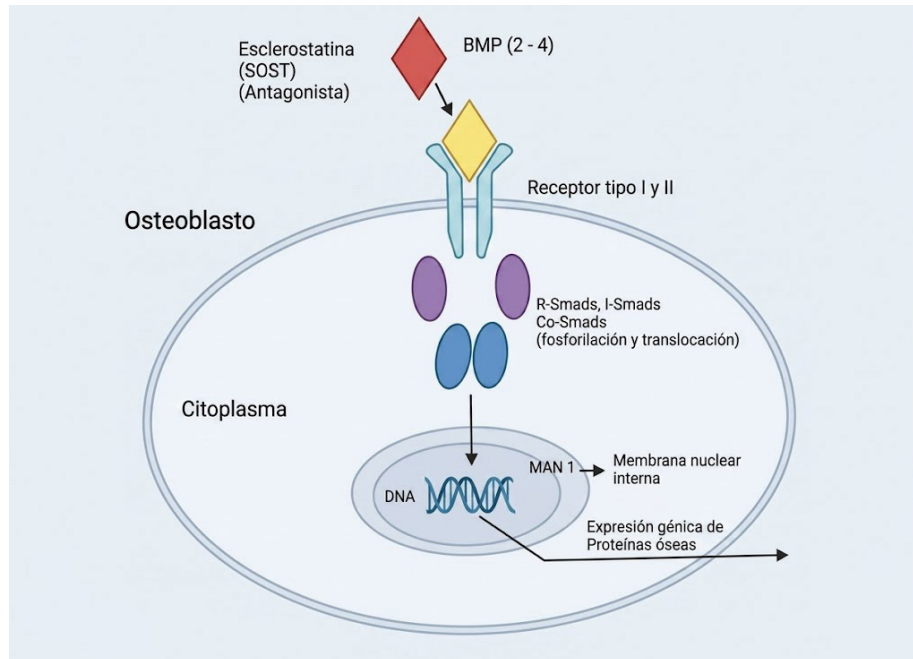


Figura 7. Esquema vía de señalización BMP/Smads. La unión de BMP2 y BMP4 a sus receptores fosforila a R-Smads; estas forman un complejo con Co-Smad, complejo que se transloca al núcleo e interactúa con factores transcripcionales, interacción facilitada por proteínas de la membrana nuclear interna como MAN1 para inducir la expresión génica e iniciar la formación de proteínas de la matriz ósea; la esclerostatina es una proteína inhibidora extracelular, capaz de antagonizar a BMP2 y BMP4.

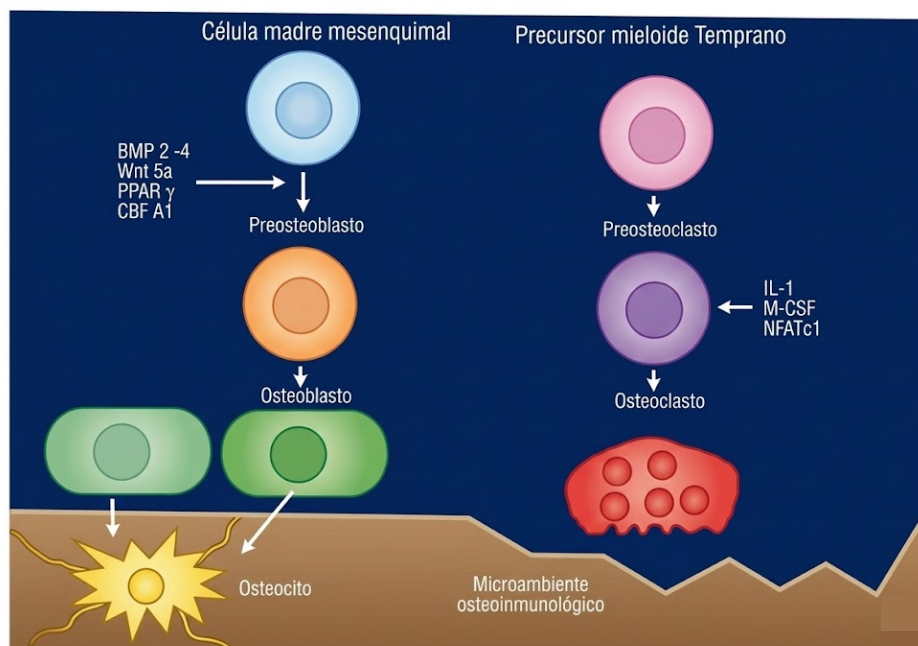


Figura 8. Esquema de formación ósea y regulación de la formación ósea. A la derecha, LRP5 une a Wnt y Frz, formando un complejo trimolecular que activa a Dsh; Dsh activado dispersa al complejo de destrucción de beta-catenina, la cual se transloca al núcleo y activa factores de transcripción e inicia la expresión génica de proteínas óseas. A la izquierda, LRP5 une a Dkk y a Kremen, con ulterior internalización e inhibición de Dsh; este, inactivo, no es capaz de dispersar al complejo de destrucción de beta-catenina, complejo que la degrada y dirige sus residuos al inmunoproteasoma. Se identifica también a SOST y sFRP, proteínas que antagonizan a Wnt.

ENFERMEDAD DE VAN BUCHEM Y ESCLEROSTEOSIS (ENFERMEDAD DE TRUSWELL-HANSEN)

Son trastornos autosómicos recesivos generados por variaciones alélicas en el gen que codifica para *SOST* con repercusión en la vía de señalización BMP/Smads. Cuatro mutaciones inactivantes han sido identificadas para la enfermedad de Truswell-Hansen: tres mutaciones introducen un codón de parada prematuro, más una cuarta que implica la sustitución de una base y una expresión de *SOST* defectuosa con inapropiado empalme genético; la enfermedad de Van Buchem es secundaria a una delección de 52 kb con expresión de *SOST* defectuosa [29,30].

Estas dos displasias congénitas se caracterizan por engrosamiento óseo progresivo, con hiperostosis y osteoesclerosis craneotubular generalizada con respecto de las epífisis, elongamiento asimétrico

progresivo de la mandíbula, compromiso de neuroforámenes en la base del cráneo, dolor en huesos largos a la presión y ausencia de fracturas. La estenosis del canal medular es la principal característica radiológica, existiendo engrosamiento cortical dependiente del endostio (aunque la hiperostosis dependiente del periostio también está presente); la obliteración del espacio diploico con esclerosis simétrica del cráneo y la neumatización de senos paranasales normal son otras características radiológicas. El esqueleto axial es menos afectado, con osteoesclerosis homogénea del cuerpo vertebral y de los procesos espinosos [31]. La esclerosteosis es diferenciada del Van Buchem por la presencia de sindactilia entre el segundo y tercer dedo de las manos, displasia en uñas e incremento anormal del peso y la talla que dan la apariencia de gigantismo [32] (Figura 10).

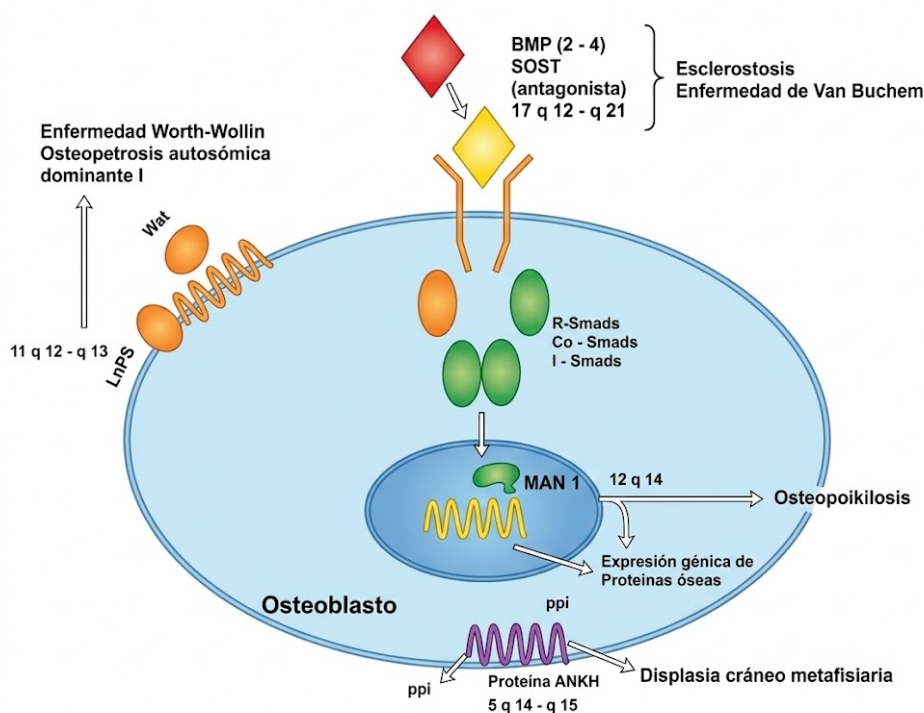


Figura 9. Esquema de enfermedades osteocondensantes por defecto en el osteoblasto. Arriba, la expresión defectuosa de *SOST* (antagonista de la formación ósea) genera esclerosteosis y la enfermedad de Van Buchem. Abajo, la expresión defectuosa de *MAN1* genera la osteopoikilosis, y la expresión defectuosa de *ANKH*, con integración deficiente del pirofosfato al espacio extracelular, genera la displasia craneometafisiaria. A la izquierda del osteoblasto, mutaciones en *LRP5* y desequilibrio en la vía de formación ósea Wnt/*LRP5*/beta-catenina, responsables de la osteopetrosis autosómica dominante tipo I y la enfermedad de Worth-Wollin.

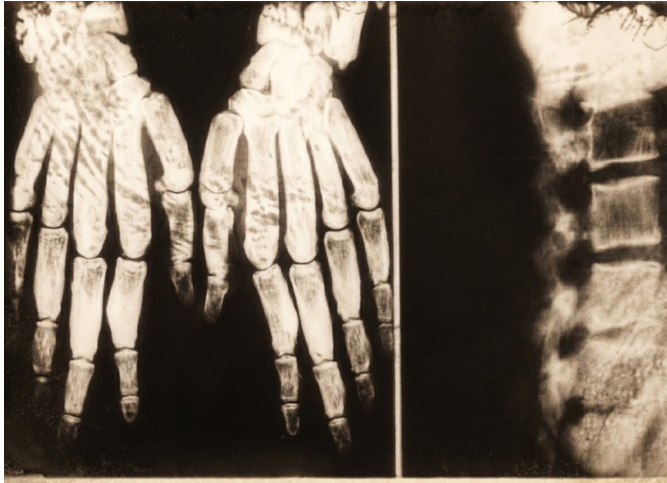


Figura 10. Esclerosteosis. Radiografía de las manos; se aprecia hiperostosis de las corticales de los huesos del metacarpo y las falanges con respecto de la epífisis. A la izquierda, osteoesclerosis en las uniones discovertebrales.³³

ENFERMEDAD DE WORTH-WOLLIN

Es un trastorno autosómico dominante generado por mutación heterocigota de *LRP5 V171* con alteración en la inhibición normal de la vía de señalización Wnt/*LRP5*/beta-catenina [33]; *LRP5* mutado no interactúa con el antagonista *Dkk1*, fracasando la inhibición de beta-catenina y predominando la formación ósea [34,35]. Este fenotipo de síndrome de alta masa ósea tiene presentación clínica benigna; el dismorfismo facial iniciado en la adolescencia no es constante, al igual que el compromiso neurológico; en todos los pacientes se observa un *torus palatinus* prominente; no está asociado a fracturas. Radiológicamente se caracteriza por hiperostosis craneotubular; el compromiso axial es menos marcado, con incremento homogéneo de la densidad vertebral.

DISPLASIA CRANEOMETAFISARIA

Es una forma rara de displasia ósea. Posiblemente la primera descripción de esta patología se hizo en un fémur y una tibia desenterrados por Smith y Jones de un cementerio nubiano en 1902 [36]. Obedece a un trastorno autosómico dominante generado por mutaciones inactivantes en *ANKH* con abolición o disminución marcada del flujo hacia el espacio extracelular de pirofosfato e incremento en la mineralización ósea [37] (Figura 10). Se caracteriza por hiperostosis difusa simétrica progresiva del cráneo y ensanchamiento metafisario con articulaciones normales; puede ser detectada en las primeras semanas

de vida por anomalías respiratorias secundarias a senos nasales estrechos. El continuo engrosamiento de los huesos craneofaciales causa estrechamiento de los forámenes craneales, incluido el foramen magnum, llevando a condiciones como ceguera, sordera y parálisis facial [38,39]. Otros hallazgos clínicos incluyen dolicocefalia, hipertelorismo, nariz aplanada, mandíbula prominente, dentición de mala calidad, maloclusión dental, extremidades desproporcionadamente largas con limitación en la extensión de codos y genu valgo. Los hallazgos radiológicos pueden ser identificables desde etapas muy tempranas; estos son caracterizados por hiperostosis difusa de la base del cráneo y bóveda craneal; el fenotipo en los huesos largos consiste en metáfisis ensanchadas con líneas de Erlenmeyer y adelgazamiento cortical, aspectos más evidentes en la parte distal del fémur y la tibia [40] (Figura 11). Su valoración y tratamiento son interdisciplinarios.



Figura 11. Displasia craneometafisaria. En los huesos largos se observan las metáfisis ensanchadas con adelgazamiento cortical, imagen conocida como deformidad en "matraz de Erlenmeyer".

OSTEOPOIQUILOSIS

La osteopoiquillosis es un desorden esclerosante autosómico dominante, secundario a mutaciones

inactivantes heterocigotas en el dominio LEMD3 del gen que codifica para MAN1, proteína de la membrana nuclear interna con función reguladora postranscripcional de R-Smad, I-Smad, Smad 2 y 3; MAN1 mutada altera la inhibición normal realizada por SOST y mediada por Smads en la vía de señalización BMP/Smads [41]. Se desarrolla en la adolescencia, es asintomática y se caracteriza por el hallazgo casual en radiografías simples con múltiples lesiones osteoescleróticas que dan un aspecto moteado al hueso (Figuras 12 A-C). Los sitios más frecuentemente afectados son las epífisis y las metáfisis de los huesos tubulares largos, las muñecas, los tobillos, la pelvis y las escápulas; el cráneo está indemne y excepcionalmente se comprometen los cuerpos vertebrales, las costillas y el maxilar inferior. Puede acompañarse de lesiones en la piel tipo dermatofibrosis lenticularis disseminata, denominándose síndrome de Buschke-Ollendorff a esta coexistencia [42]; otras lesiones como la esclerodermia lineal han sido también informadas [43]. La osteopoiquilosis puede ser una expresión fenotípica más del síndrome de microdelección del cromosoma 12q14, junto a retardo mental leve y corta estatura [44]. Su diagnóstico diferencial debe incluir el mieloma múltiple y las metástasis osteoblásticas por cáncer de próstata o glándula mamaria [45].



Figura 12 A. Osteopoiquilosis. (A) Radiografía de pelvis; se observan múltiples lesiones osteoescleróticas en huesos del pubis, metáfisis y epífisis del fémur que dan un aspecto moteado al hueso.

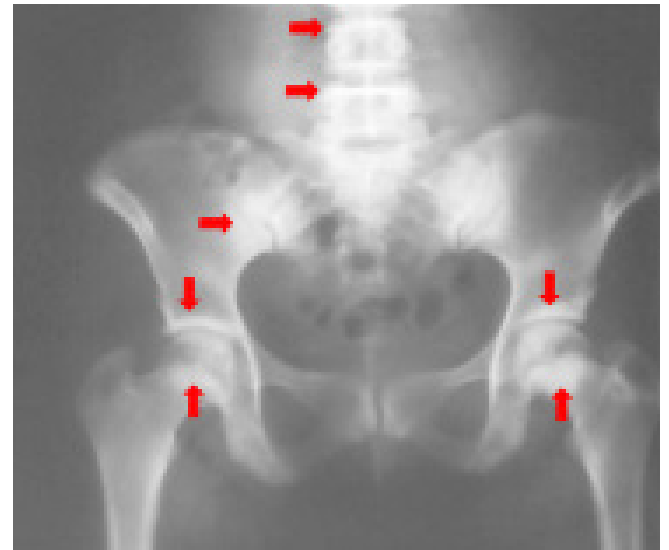


Figura 12 A1. radiografía de pelvis; se observan múltiples lesiones osteoescleróticas en huesos del pubis, metáfisis y epífisis del fémur que dan un aspecto moteado al hueso



Figura 12 B. Radiografía de hombro derecho; se aprecia osteoesclerosis en la cabeza humeral y la glenoides, que le confieren un aspecto moteado.

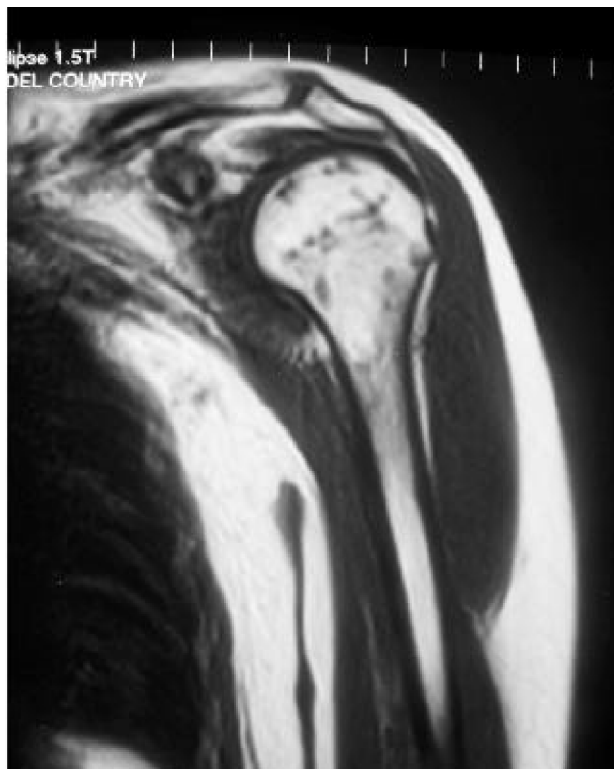


Figura 12 C. IRM hombro derecho, corte oblicuo-coronal en T2, sin supresión grasa. Se identifican las lesiones de osteopoiquilosis que le confieren un aspecto moteado al hueso. Nótese solo el compromiso proximal del húmero.

3. ENFERMEDADES OSTEOCONDENSANTES POR DESEQUILIBRIO HOMEOSTÁTICO ÓSEO (MIXTO)

El estrecho equilibrio entre la resorción y la formación ósea es controlado por hormonas sistémicas (paratohormona y vitamina D3) que interactúan con factores locales aislados u organizados en complejos sistemas dinámicos; entre ellos el más estudiado es el sistema RANK/RANKL/OPG/TRAF6; citoquinas proinflamatorias como la Interleuquina 1, el TNF alfa, interleuquina 6, interleuquina 17 (potenciadores de la pérdida ósea por inducción de expresión de RANKL), interleuquina 5, interleuquina 10, interleuquina 12, interleuquina 18 e interferones alfa, beta y gamma (inhibidores de osteoclastogénesis por inhibición de RANKL) [46,47], y otros factores como los miembros de la superfamilia del TGF-beta (con efecto óseo dual), GM-CSF, los cuales mantienen la compleja homeostasis osteoinmunológica [48]. El aumento de la masa ósea en este grupo de patologías es secundario a un incremento en la función del osteoblasto con disminución en la función del osteoclasto, o un incremento en la función de estas dos células; el prototipo de esta alteración es la displasia diafisaria

progresiva o enfermedad de Camurati-Engelmann.

ENFERMEDAD DE CAMURATI-ENGELMANN

Esta condición osteocondensante es conocida como displasia diafisaria progresiva. Es un desorden autosómico dominante con abundante TGF-beta 1 almacenado en la matriz ósea, el cual tiene modulación negativa en la expresión de RANKL y modulación positiva en la expresión de OPG en el osteoblasto [49]; se caracteriza por hiperostosis gradual craneotubular que afecta el periostio y el endostio. Suele acompañarse de fatigabilidad fácil, debilidad con atrofia muscular y severo dolor muscular y esquelético en miembros inferiores que obligan a adoptar al paciente una posición de gateo, mimetizando distrofia muscular en adolescentes con probable remisión en la edad adulta [50,51]. Radiológicamente se caracteriza por engrosamiento simétrico y progresivo de la cortical de la diáfisis ocasionado por aposición de hueso nuevo dependiente de periostio y endostio, engrosamiento que puede afectar además la metáfisis, el cráneo y la pelvis; las epífisis son respetadas [52,53]. Se han encontrado niveles incrementados de fosfatasa alcalina y osteocalcina [54]. Los corticoides, la fisioterapia y los bifosfonatos forman la base de su tratamiento, mientras que los analgésicos no esteroideos son ineficaces en el control del dolor [55]. (Figuras 13 A, B)



Figura 13 A. *Hiperostosis Cortical Localizado. Radiografía de la diáfisis de la tibia y el peroné, engrosamiento simétrico de la cortical de la diáfisis ocasionada por aposición de hueso nuevo dependiente de periostio y endostio con estenosis del canal medular; la displasia respeta las epífisis*



Figura 13 B. *TAC corte axial a nivel de la diáfisis de la tibia y el peroné; se observa hiperostosis con engrosamiento de las corticales, severa estenosis del canal medular.*

HISTOPATOLOGÍA

Los estudios de anatomía patológica demuestran un incremento de la matriz ósea a nivel de la cortical de los huesos largos, cráneo y el maxilar inferior, que le genera a los pacientes un prognatismo. En muy pocas publicaciones se han practicado biopsias óseas a los pacientes. En la publicación de Dyson en 1972, se le practicó una biopsia a nivel del ángulo derecho del maxilar inferior y se observó un incremento de hueso lamelar subperióstico, debido a la aposición de células osteoblásticas y carencia del sistema Haversiano.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la hiperostosis cortical generalizada no se ha establecido. En nuestro paciente índice, se quejaba de dolor óseo y le aplicamos calcitonina de salmón asociada a analgésicos con una mejoría sintomática. No conocemos un tratamiento curativo para estas patologías óseas.

REFERENCIAS

1. Walsh M, Kim N, Kadono Y, Rho J, Lee S, Lorenzo J, et al. Osteoimmunology: Interplay Between the Immune System and Bone Metabolism. *Annu Rev Immunol.* 2006;24:33-63.

2. Quinn J, Itoh K, Udagawa N, Hausler K, Yasuda H, Shima N, et al. Transforming growth factor B affects osteoclast differentiation via direct and indirect actions. *J Bone Miner.* 2001;16:1784-1794.
3. Greenspan A. Sclerosing bone dysplasias – a target site approach. *Skeletal Radiol.* 1991;20:561-583.
4. Duong L, Lakkakorpi P, Nakamura I, Rodan G. Integrins and signaling in osteoclast function. *Matrix Biol.* 2000;19:97-105.
5. Takagi J, Petre B, Walz T, Springer T. Global conformational rearrangements in integrin extracellular domains in outside-in and inside-out signaling. *Cell.* 2002;110:599-611.
6. Teitelbaum S. Osteoclast: What Do They Do and How Do They Do It?. *Am J Pathol.* 2007;170(2):427-435.
7. Frattini A, Orchard P, Sobacchi C, Giliani S, Abinun M, Mattsson J, et al. Defects in TCIRG1 subunit of the vacuolar proton pump are responsible for a subset of human autosomal recessive osteopetrosis. *Nat Genet.* 2000;25:343-346.
8. Balemans W, Van Wesenbeeck L, Van Hul W. A Clinical and Molecular Overview of the Human Osteopetrosis. *Calcif Tissue Int.* 2005;77:263-274.
9. Tolar J, Teitelbaum S, Orchard P. Osteopetrosis. *N Engl J Med.* 2004;351:2839-2849.
10. Frattini A, Pangrazio A, Susani L. Chloride channel CICN7 mutations are responsible for severe recessive, dominant, and intermediate osteopetrosis. *J Bone Miner Res.* 2003;18:1740-1747.
11. Benichou O, Laredo J, Vernejoul M. Type II autosomal dominant osteopetrosis (Albers-Schönberg disease): clinical and radiological manifestation in 42 patients. *Bone.* 2000;26:87-93.
12. Vernejoul M. Sclerosing bone disorders. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22(1):71-83.

- 13.** Toro C, Quintana M, Restrepo J, Rondón F, Cons F, Iglesias A, et al. Osteoesclerosis axiales. Propuesta para una nueva aproximación diagnóstica. *Rev Colomb Reumatol.* 2004;11(4):341-346.
- 14.** Waguespack S, Hui S, DiMeglio L, Econs M. Autosomal Dominant Osteopetrosis: Clinical Severity and Natural History of 94 Subjects with a Chloride Channel 7 Gene Mutation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(3):771-778.
- 15.** Gelb B, Shi G, Chapman H, Desnick R. Pycnodysostosis, a lysosomal disease caused by cathepsin K deficiency. *Science.* 1996;273:1236-1238.
- 16.** Iglesias-Gamarra A, Vázquez-Lamadrid J, Abud C. Enfermedades metabólicas del hueso. Bogotá – Colombia: Instituto Nacional de Salud; 1992. volumen II: p. 608-613.
- 17.** Marreño L, Rondón V, Barbán D, Morales E, Quintana F. Estudio en una familia de una paciente con picnodisostosis. *Rev Cubana Ortop Traumatol.* 2004;(1):34-40.
- 18.** Russell G, Mueller G, Shipman C, Croucher P. Clinical disorders in bone resorption. *Novartis Found Symp.* 2001;232:251-257.
- 19.** Gazzero E, Canalis E. Bone morphogenetic proteins and their antagonists. *Rev Endocr Metab Disord.* 2006;7:51-65.
- 20.** Caputo S, Couprie J, Duband-Goulet I, Konde E, Lin F, Braund S, et al. The Carboxyl-terminal Nucleoplasmic Region of MAN1 Exhibits a DNA Binding Winged Helix Domain. *J Biol Chem.* 2006;281(26):18208-18215.
- 21.** Holmer L, Worman H. Inner nuclear membrane proteins: functions and targeting. *Cell Mol Life Sci.* 2001;58:1741-1747.
- 22.** Li Y, Xiao Z. Advances in Runx2 regulation and its isoforms. *Med Hypotheses.* 2007;68:169-175.
- 23.** Valcourt U, Moustakas A. BMP signaling in Osteogenesis, Bone Remodeling and Repair. *Eur J Trauma.* 2005;5:464-479.
- 24.** Piters E, Boudin E, Van Hul W. Wnt signaling: A Win For bone. *Arch Biochem Biophys.* 2008;473:112-116.
- 25.** Liu F, Kohlmeier S, Wang C. Wnt signaling and skeletal development. *Cell Signal.* 2008;20:999-1009.
- 26.** Zimmermann B. Effects of pyrophosphate on desmal and endochondral mineralization and TNAP activity in organoid culture. *Ann Anat.* 2008;167-177.
- 27.** Gurley K, Reimer R, Kingsley D. Biochemical and Genetic Analysis of ANK in Arthritis and Bone Disease. *Am J Hum Genet.* 2006;79:1017-1029.
- 28.** Balemans W, Patel N, Ebeling M, Van Hul E, Wuyts W, Lacza C, et al. Identification of a 52 kb deletion downstream of the SOST gene in patients with van Buchem disease. *J Med Genet.* 2002;39:91-97.
- 29.** Vanhoenacker F, Balemans W, Tan G, Dikkers F, De Schepper A, Mathysen D, et al. Van Buchem disease: lifetime evolution of radioclinical features. *Skeletal Radiol.* 2003;32:708-718.
- 30.** Balemans W, Van Den Ende J, Freire A, Dikkers F, Willems P, Vanhoenacker F, et al. Localization of the gene for Sclerosteosis to the van Buchem disease-Gene region on chromosome 17q12-q21. *Am J Hum Genet.* 1999;64:1661-1669.
- 31.** Boyden L, Mao J, Belsky J, Mitzner L, Farhi A, Mitnick M, et al. High bone density due to mutation in LDL receptor-related protein 5. *N Engl J Med.* 2002;346:1513-1521.
- 32.** Johnson M, Gong G, Kimberling W, Recker S, Kimmel D, Recker R. Linkage of a gene causing high bone mass to human chromosome 11(11q12-13). *Am J Hum Genet.* 1997;60:1326-1332.

- 33.** Balemans W, Pitters E, Cleiren E, Ai M, Van Wesenbeeck L, Warman M, et al. The Binding Between Sclerostin and LRP5 is altered by Dkk1 and by High-Bone Mass LRP5 mutations. *Calcif Tissue Int.* 2008;82:445–453.
- 34.** Millar D, Maisels D, Batstone J, Yates B. Craniofacial Surgery in Craniometaphyseal dysplasia. *Am J Surg.* 1967;113:615-621.
- 35.** Reichenberger E, Tiziani V, Watanabe S, Park L, Ueki Y, Santanna C, et al. Autosomal dominant craniometaphyseal dysplasia is caused by mutations in the transmembrane protein ANK. *Am J Hum Genet.* 2001;68:1321-1326.
- 36.** Day R, Park T, Ojemann J, Kaufman B. Foramen magnum decompression for cervicomedullary encroachment in craniometaphyseal dysplasia: Case report. *Neurosurgery.* 1997;41:960-964.
- 37.** Sheppard W, Shprintzen R, Tatum S, Woods C. Craniometaphyseal dysplasia: a case report and review of medical and surgical management. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2003;67:71-77.
- 38.** Lin F, Blake D, Callebaut I, Skerjanc I, Holmer L, McBurney M, et al. MAN1, an inner nuclear membrane protein that shares the LEM domain with lamina associated polypeptide 2 and emerin. *J Biol Chem.* 2000;275:4840-4847.
- 39.** Couto A, Bruges-Armas J, Peach C, Chapman K, Brown M, Wordsworth B, et al. A Novel LEMD3 Mutation Common to Patients with Osteopoikilosis With and Without Melorheostosis. *Calcif Tissue Int.* 2007;81:81-84.
- 40.** Ariza A, Egea E, Loeza F, Barrera C, Donato M, Iglesias A, et al. El pleomorfismo clínico de la esclerodermia lineal. *Acta Med Colomb.* 1989;14:71-81.
- 41.** Menten B, Buysse K, Zahir F, Hellemans J, Hamilton S, Costa T, et al. Osteopoikilosis, short stature and mental retardation as key features of a new microdeletion syndrome on 12q14. *J Med Genet.* 2007;44:264-268.
- 42.** Chaudier-Mnaymneh L, Broder, Mnaymneh W. Lobular carcinoma of the breast metastasis to bone with usual clinical presentation. *Cancer.* 1984;52:1801-1803.
- 43.** Takayanagi H. Osteoimmunology: shared mechanisms and crosstalk between the immune and bone systems. *Nat Rev Immunol.* 2007;7:292-304.
- 44.** Datta H, Ng W, Walker J, Tuck S, Varanasi S. The cell biology of bone metabolism. *J Clin Pathol.* 2008;61:577-587.
- 45.** Iba K, Takada J, Kamasaki H, Oda T, Hatakeyama N, Wada T, et al. A significant improvement in lower limb pain after treatment with alendronate in two cases of Camurati-Engelmann disease. *J Bone Miner Metab.* 2008;26:107-109.
- 46.** Bondestam J, Mäyränpää M, Ikegawa S, Marttinen E, Kröger H, Mäkitie O. Bone biopsy and densitometry findings in a child with Camurati-Engelmann disease. *Clin Rheumatol.* 2007;26:1773-1777.
- 47.** Janssens K, Gershoni-Baruch R, Van Hul E, Brik R, Guañabens N, Migone N, et al. Localisation of the gene causing diaphyseal dysplasia Camurati Engelmann to chromosome 19q13. *J Med Genet.* 2000;37:245-249.
- 48.** Iglesias-Gamarra A, Restrepo JF, Lacouture M, Iglesias-Rodríguez A, Calvo E, Rondón F. Distrofia ósea mixta no esclerosante. Paquidermoperiostosis y displasia diafisaria tipo Engelmann-Camurati. *Rev Esp Enferm Metab Oseas.* 2000;9(5):178-183.
- 49.** Hernández M, Peris P, Guañabens N, Alvarez L, Monegal A, Pons F, et al. Biochemical Markers of Bone Turnover in Camurati-Engelmann Disease: A Report on Four Cases in One Family. *Calcif Tissue Int.* 1997;61:48-51.

- 50.** Janssens K, Vanhoenacker F, Bonduelle M. Camurati-Engelmann Disease: review of the clinical, radiological and molecular data of 24 families and implications towards diagnostics and treatment. *J Med Genet.* 2006;43:1-11.

Esa es la referencis 32 agregar cuando este poniendo las referencias cruzadas

Beighton P, Durr L, Hamersma H. The clinical features of sclerosteosis: a review of the manifestations in twenty-five affected individuals. *Ann Intern Med.* 1976 Apr;84(4):393-7. doi: 10.7326/0003-4819-84-4-393.

BIOMARCADORES ÓSEOS EN ENFERMEDADES OSTEOESCLEROSANTES Y OSTEOCONDENSANTES

Antonio Iglesias-Gamarra¹
Melissa Inglesias Rodriguez. M.D²

1. INTRODUCCIÓN A LOS BIOMARCADORES ÓSEOS

Los biomarcadores óseos (BTM) son moléculas detectables en sangre, orina u otros fluidos biológicos, que reflejan procesos dinámicos de formación y resorción ósea. En enfermedades raras osteoesclerosantes y osteocondensantes, permiten detectar anomalías metabólicas tempranas, caracterizar defectos predominantes, y monitorear la progresión y respuesta terapéutica, especialmente en patologías con alteraciones en la masa ósea y el recambio. La integración de BTM con pruebas genéticas y técnicas de imagen mejora notablemente el diagnóstico y manejo clínico [1-7].

Se clasifican en:

- Formación ósea: como el propéptido N-terminal del procolágeno tipo I (PINP) y la osteocalcina.
- Resorción ósea: como el telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I (CTX-I).
- Nuevos biomarcadores: esclerostina, periostina,

microARN circulantes, entre otros [5,11]. Su valor clínico radica en ofrecer una visión dinámica y temprana del metabolismo óseo, a diferencia de la densidad mineral ósea (DMO), que refleja un parámetro más estático [10].

2. IMPORTANCIA EN ENFERMEDADES ÓSEAS RARAS

Las enfermedades óseas raras, como las osteoesclerosantes y osteocondensantes, presentan alteraciones profundas en el metabolismo óseo [1,12]. Ver tabla # 1

Los BTM permiten:

- Detectar anomalías metabólicas tempranas.
- Diferenciar enfermedades con fenotipos radiológicos similares.
- Caracterizar defectos predominantes de formación excesiva (osteoesclerosis) o recambio anormal (osteocondensación) [1,11].

TABLA # 1. EJEMPLOS DE ALGUNAS ENFERMEDADES ÓSEAS EN LOS BMT

Enfermedad	Marcadores aumento	Marcadores disminu- ción	Comentarios clave
Esclerostosis	P1NP, Osteocalcina, Fosfatasa Alcalina Ósea BAP	Esclerostina ausente o muy baja, CTX normal	Mutaciones "pérdida de función" en SOST, alta formación ósea sin aumento claro de resorción.
Enfermedad de Van Buchem	P1NP, Osteocalcina, BAP, NTX urinario	Esclerostina expresión disminuida por delección regulatoria	Fenotipo similar a esclerostosis por disminución de SOST, aumento neto de formación ósea.
Osteopetrosis (ej. ADO II, Albers-Schönberg)	TRAP marcador osteoclástico en algunos casos, BAP y P1NP pueden estar normales o CTX variable	Puede estar normal o variable en resorción	Osteoclastos aumentados en número pero con función disminuida; ADO II asociado a mutaciones en CLCN7.

¹ Profesor Titular de la Facultad Medicina, Universidad Nacional, BogotáColombia
² Inmunologa

Enfermedad	Marcadores aumento	Marcadores disminu- ción	Comentarios clave
Picnodisostosis	Formación: P1NP, Osteocalcina (normal)	CTX, NTX disminuidos, TRAP normal	Defecto en cathepsina K, resorción colágena disminuida.
Enfermedad de Paget del hueso	ALP total especialmente BAP, P1NP, CTX	No aplicable	Resorción y formación aumentadas, enfermedad de alto recambio óseo focal.
Camurati-Engelmann	Marcadores de formación P1NP, BAP variables	Marcadores de resorción variables	Mutaciones activadoras en vía TGF- β , diáfisis engrosada con predominio de formación ósea.
Hiperostosis cortical generalizada tipo Worth	P1NP, Osteocalcina, BAP	Variable	Fenotipo con formación elevada, enfermedad por ganancia de función en LRP5 y otros genes.

3. HERRAMIENTAS DIAGNÓSTICAS COMPLEMENTARIAS

- Pruebas genéticas: esenciales en enfermedades hereditarias, pues identifican variantes patogénicas (ej. genes de la vía Wnt y SOST) [8,12,13].

- **Técnicas de imagen:** permiten evaluar extensión, severidad, riesgo de fractura y complicaciones [1].
- La integración de BTM + genética + imagen mejora la precisión diagnóstica y reduce retrasos [1,2].

4. RETOS EN EL USO DE BIOMARCADORES

- **Variabilidad biológica:** ritmos circadianos, ayuno, actividad física, edad y sexo [3,7].
- Necesidad de protocolos estandarizados para garantizar reproducibilidad y comparabilidad clínica [10].

5. APLICACIÓN EN ENFERMEDADES OSTEOSCLEROSANTES Y OSTEOCONDENSANTES

Estas patologías generan hueso denso y anómalo, dificultando el diagnóstico diferencial solo con imágenes [12].

Los BTM ayudan a:

- Caracterizar la fisiopatología.
- Monitorizar progresión y respuesta a terapias innovadoras (ej. inhibidores de esclerostina)

[4,12].

- Correlacionar el fenotipo bioquímico con hallazgos genéticos y radiológicos.

6. PERSPECTIVAS FUTURAS

- Biosensores y tecnologías no invasivas para monitorización en tiempo real [2,6].
- Inteligencia artificial para integrar datos bioquímicos, genéticos y radiológicos [2].
- Identificación de nuevos biomarcadores moleculares como los microARN circulantes [5].
- Desarrollo de guías internacionales que estandaricen el uso de BTM en enfermedades raras [7,10].
- 7. Conclusión

Los biomarcadores óseos son esenciales en el abordaje de enfermedades raras osteoesclerosantes y osteocondensantes.

Permiten comprender la fisiopatología, mejorar el diagnóstico, optimizar el seguimiento y apoyar la innovación terapéutica.

La integración con pruebas genéticas y de imagen representa el modelo más prometedor hacia una medicina de precisión en enfermedades óseas raras [1,11,12].

REFERENCIAS

1. Alsarraf F, Ali DS, Brandi ML. The use of bone biomarkers, imaging tools, and genetic testing in the diagnosis of rare bone disorders. *Calcif Tissue Int.* 2022;111(1):1–15.

- 2.** 2. Naik A, Kale AA, Rajwade JM. Perceiving the future: A review of emerging technologies to assess and monitor bone health. *Bone Rep.* 2021;15:101120.
- 3.** 3. Diemar SS. A systematic review of circadian rhythm in bone markers in blood. *Bone.* 2020;134:115272.
- 4.** 4. Dreyer TJ. New insights into the effect of sclerostin on bone and other organs. *Endocr Rev.* 2021;42(5):515–32.
- 5.** 5. Grillari J. Circulating microRNAs in bone health and disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17:439–56.
- 6.** 6. Rani S. Advances in detection technologies for bone health monitoring. *Biosensors.* 2022;12(4):250.
- 7.** 7. Szulc P. Bone turnover: Biology and assessment tools. *Clin Biochem.* 2018;51:12–26.
- 8.** 8. Lovšin N. Genetic effects on bone health: Insights from GWAS and functional characterization. *J Bone Miner Res.* 2020;35(9):1665–80.
- 9.** 9. Chew CK. Biochemical tests relevant for bone diseases. *Ann Lab Med.* 2019;39(2):121–9.
- 10.** 10. Greenblatt MB. Bone turnover markers in the diagnosis and monitoring of metabolic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(3):845–54.
- 11.** 11. Chapurlat RD. Novel bone biomarkers: From bone metabolism to bone physiology. *Osteoporos Int.* 2020;31:1623–36.
- 12.** 12. van Lierop AH. Sclerostin deficiency in humans. *Bone.* 2017;96:51–62.
- 13.** 13. Gregson CL. The genetic architecture of high bone mass. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17:635–48.
- 14.** 14. Vinood B. Patel , Victor R. Preedy Editors. *Biomarkers in Bone Disease*, Springer 2017.

FISIOLOGÍA Y METABOLISMO DEL HUESO

Dr. Carlos Hernandez Cassis

DESARROLLO Y FUNCIÓN DEL HUESO

La función fundamental del hueso en los animales vertebrados denominados superiores, como las aves y los mamíferos, es formar un esqueleto, el cual es una estructura desarrollada para sostener al cuerpo y permitir la movilidad y el desplazamiento.

El esqueleto está compuesto de cartílago y hueso, los cuales son tejidos originados en el mesodermo y formados a partir de osteoblastos y condrocitos, derivados a su vez de células mesenquimales que se van agregando durante la embriogénesis. Adicionalmente, el hueso cuenta con otro tipo de células conocidas como osteoclastos, las cuales, a diferencia de las anteriores, tienen su origen en monocitos que son células macrófagas del linaje hematopoyético.¹ El esqueleto,

además de proveer una forma al cuerpo, darle soporte y locomoción, protege los órganos internos, produce las células de la sangre, es un reservorio de minerales —en particular de calcio, fósforo y magnesio— y otra de sus funciones es proveer señales endocrinas. La formación y desarrollo del hueso ocurre por dos mecanismos distintos: la osificación intramembranosa y la endocondral. El hueso intramembranoso deriva directamente de las células mesenquimales que se convierten seguidamente en osteoblastos a partir de las células osteoprogenitoras osteocondrales, responsables de secretar la matriz ósea. El hueso intramembranoso es el que se encuentra en el cráneo y en la clavícula.

Crecimiento Óseo



Credito: © Oleksandr Pokusai / Adobe Stock.

Figura 1. Etapas del crecimiento óseo y proceso de osificación desde la etapa embrionaria hasta la edad adulta.

Por el contrario, la osificación endocondral, que es la responsable de la mayoría de los huesos del esqueleto, requiere primeramente que las células osteoprogenitoras osteocondrales se conviertan en condrocitos y no en osteoblastos. Estos condrocitos van a formar una especie de template o infraestructura de cartílago donde se desarrollará el hueso. Durante la osificación endocondral, los condrocitos proliferan, luego se hipertrofian y después mueren;

la matriz cartilaginosa extracelular que los condrocitos han construido es entonces invadida por vasos sanguíneos, osteoclastos, células de la médula ósea y osteoblastos, y estos últimos depositan el hueso en el remanente de la matriz cartilaginosa.^{2,3}

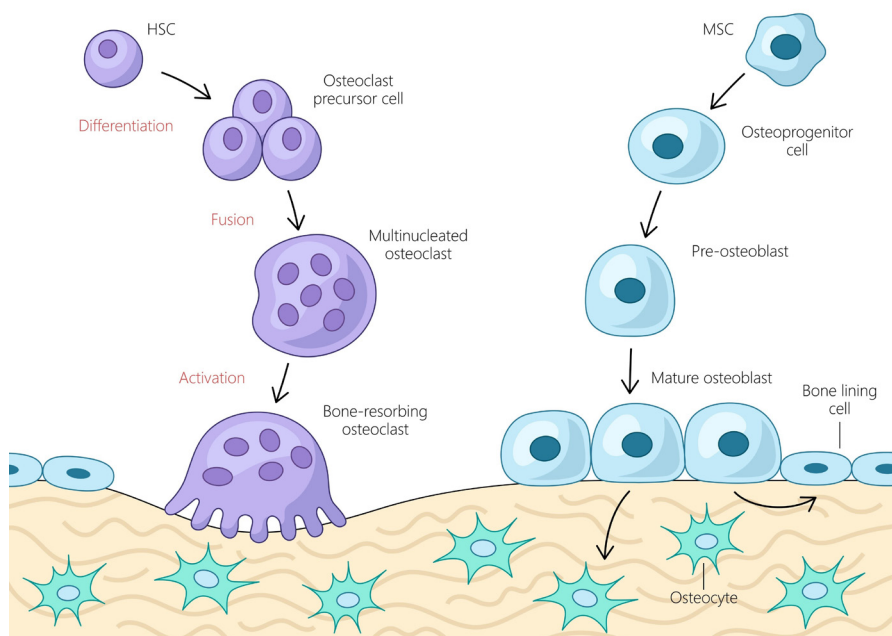
Las células mesenquimales se originan de tres partes diferentes del embrión para determinar la formación de las diferentes partes del esqueleto. De los arcos branquiales de la cresta neural se forman los huesos craneofaciales. De las somitas del mesodermo se

desarrolla el esclerotomo que va a dar origen a todo el esqueleto axial, incluyendo vértebras y costillas. De las láminas laterales del mesodermo se derivan las células mesenquimales que darán origen a las extremidades.²

El desarrollo del hueso ocurre a través de vías de señalización celular, utilizando morfógenos celulares que son sustancias que dirigen el movimiento de las células. Existen muchos morfógenos: Wnts³, Hhs, proteínas morfogenéticas óseas (BMP)⁴, factores de crecimiento de fibroblastos (FGFs) y Notch/Delta, etc. La interacción de estos morfógenos con las células y genes en los diferentes tejidos en formación contribuirá al desarrollo normal del hueso o a desviaciones de la normalidad en caso de que ocu-

rran alteraciones.

Los osteoblastos son primordialmente los responsables de la formación ósea y además los responsables de producir y secretar una serie de proteínas que constituyen la matriz ósea. Eso incluye copiosas cantidades de colágeno tipo I (COL1A1), proteínas no colágenas de la matriz ósea como fosfatasa alcalina, sialoproteína del hueso unida a integrina (IBSP por sus siglas en inglés) y osteocalcina (BGLAP), todos los cuales sirven como marcadores de la función del osteoblasto en todas las etapas por las que pasa esta célula. La diferenciación del osteoblasto termina en el enclaustramiento de este en la matriz ósea para formar osteocitos⁵.



Crédito: Ilustración original por Alexander_P (ID: 2483978743), adaptada con fines educativos.

Figura 2. Vías de diferenciación y activación de las células óseas. A la izquierda, se ilustra el linaje de los osteoclastos a partir de células madre hematopoyéticas (HSC), destacando los procesos de diferenciación, fusión celular para formar células multinucleadas y su activación final en la superficie ósea para la resorción.

Los osteocitos, a diferencia de los osteoblastos, funcionan como células mecanosensoriales traduciendo cargas mecánicas en señales bioquímicas que regulan la diferenciación de osteoblastos y la formación de hueso. Los osteoblastos que se van diferenciando se caracterizan por la expresión de transcritores maestros para regular diferentes actividades en el proceso de la formación de hueso y desarrollo del osteoblasto. Estos transcritores se producen en las

diferentes etapas de la diferenciación del osteoblasto, incluyendo Sox9, Runx2, Osterix (Osx) y Atf4. El Runx2 es indispensable para la diferenciación del osteoblasto. La ausencia de este transcriptor conlleva a la ausencia de osteoblastos. Por el contrario, Osx es necesario para la transición de preosteoblasto a osteoblasto maduro. Las señales tales como NOTCH, IHH, WNT y BMP son necesarias en diferentes etapas del proceso de diferenciación.

Todos estos transcritores juegan un papel muy

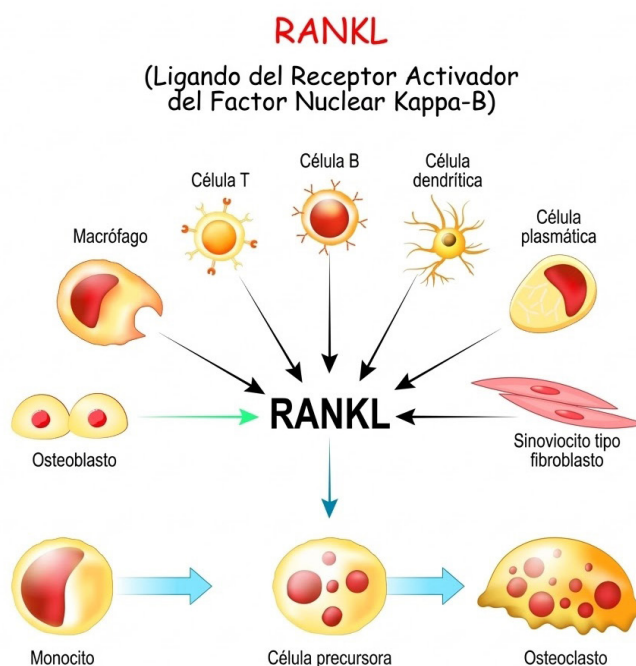
importante en el desarrollo, crecimiento y las múltiples funciones que ejerce el hueso como órgano. Cualquier mutación o alteración que disminuya o incremente la actividad de uno de estos transcritores puede dar origen a una variación en el desarrollo o función del hueso. Por eso, los investigadores que estudian este campo analizan diferentes alternativas para entender la fisiología y fisiopatología del hueso en procura de hallar tratamiento para las diferentes enfermedades óseas.⁵ Un ejemplo interesante de los estudios de estos transcritores es el papel que ejerce NOTCH para inhibir a Runx2, evitando que los progenitores osteocondrales se diferencien a osteoblastos. Cuando no existe la actividad de NOTCH se produce una acelerada diferenciación a osteoblastos disminuyendo la masa ósea por disminución del conglomerado de células osteoprogenitoras. Interesantemente, si se fuerza la activación de NOTCH se inhibe la diferenciación terminal y se estimula la actividad osteoblástica y la formación ósea, por expansión del número de osteoblastos activos, resultando en la formación de un hueso esclerótico.^{6,7,8} Otro ejemplo similar ocurre en alteraciones en uno de los 19 genes Wnt, que siempre se asocian a enfermedades del esqueleto. Uno de ellos, el gen del receptor de la lipoproteína 5 (*LRP5*), el cual codifica a un correceptor de Wnt, ha sido asociado a proble-

mas de aumento o disminución de masa ósea en humanos.⁹ Un gen parecido, el *LRP6*, se asocia a osteoporosis.¹⁰

La esclerosteosis y la enfermedad de van Buchem se asocian a una alteración en la función del gen *SOST*. Cuando se descubrió que *SOST* es una proteína que trabajaba uniéndose al *LRP5/6* e inhibe la señalización de Wnt, unida a otras acciones de *SOST* en el osteocito, se empezaron a buscar sustancias que bloquearan el *SOST* para encontrar medicinas que sirvan para tratar la osteoporosis.¹¹

No me extendiendo en detalles acerca de las funciones de los muchos transcritores mencionados que también ejercen diferentes papeles en la diferenciación del osteoblasto y en el metabolismo en general y del hueso en particular. Sin embargo, este es un campo en pleno desarrollo y del cual falta aún mucho por conocer. Cada día se espera descubrir más.

Mencionamos atrás al osteoclasto, que es la única célula que ejerce la resorción ósea. Para que se produzca la osteoclastogénesis, se necesitan dos citoquinas: el Receptor Activador del Ligando del Factor Nuclear κ B (RANKL) y el Factor Estimulante de Colonias de Macrófagos (M-CSF). Estas dos citoquinas son producidas principalmente por los osteoblastos y los osteocitos, con lo cual estas células ayudan a la diferenciación del osteoclasto.^{12,13}



Crédito: © Alexander_P / iStock (ID: 1277807688)

Figura 3. *Vía de activación osteoclástica mediada por RANKL y el papel modulador de la osteoprotegerina (OPG) en el microambiente óseo.*

La resorción ósea realizada por el osteoclasto es un proceso complejo que requiere la cercanía del osteoclasto a la matriz ósea. Para funcionar, los osteoclastos necesitan ATPasa vacuolar, canales de cloro, Cathepsina K e integrina- $\alpha\beta$ 2.

Los osteocitos son otras células del hueso derivadas de las células mesenquimales osteoprogenitoras después de su conversión en osteoblasto. No todos los osteoblastos se convierten en osteocitos. El mecanismo que define cuál osteoblasto se convertirá en osteocito aún no ha sido descubierto. Los marcadores que se han descubierto de los osteocitos, además de algunos compartidos por los osteoblastos, incluyen E11/GP38, endopeptidasa neutral reguladora de fosfato en el cromosoma X (PheX), proteína 1 de la matriz de dentina (DMP1), fosfoglicoproteína extracelular de la matriz (MEPE), factor de crecimiento de los fibroblastos 23 (FGF 23), ORP 150 y esclerostina.

La osteoprotegerina (OPG), también llamada factor inhibidor de osteoclastogénesis, es una citoquina generada por el osteoblasto que pertenece a la superfamilia del gen del factor de necrosis tumoral [Tumor Necrosis Factor (TNFRSF11B)], y juega un rol en el mantenimiento de la densidad ósea. Su deficiencia causa una osteoporosis de alto recambio (high turnover). Las citoquinas proinflamatorias la inhiben y facilitan que el RANKL incremente a los osteoclastos y a su función. El defecto de OPG induce osteoporosis y su exceso osteopetrosis. Fisiológicamente, OPG modula la actividad resorptiva del RANKL. Existen múltiples proteínas y otras moléculas que estimulan la actividad osteoclástica tanto fisiológicamente como fisiopatológicamente: PTH, PTHrP, IL-1, TNF, etc. ¹²⁻¹⁶.

De igual manera, otras sustancias tales como interferón γ (IFN- γ), IL-4 e IL-10 suprimen la producción de osteoclastos. La forma más activa de la vitamina D3, la 1,25(OH)2D3, activa a las células mesenquimales para producir RANKL y a su vez inhibir OPG, con lo cual pareciera que incrementa la resorción ósea, pero al mismo tiempo incrementa la absorción de calcio desde el duodeno. La absorción de calcio del duodeno ayuda a bloquear a la PTH que favorece la resorción ósea. En condiciones normales, en un individuo bien nutrido con un buen aporte alimentario

de calcio, la 1,25(OH)2D3 absorbe el calcio necesario y mantiene la homeostasis, lo cual no ocurriría si no hay un aporte adecuado de calcio. En el manejo clínico de los pacientes el uso de vitamina D se emplea mayormente con 25(OH)D3, el metabolito que de acuerdo a las necesidades del organismo será posteriormente hidroxilado en la posición 1, pues es ampliamente conocido que a pesar de lo expresado teóricamente arriba, la 1,25(OH)2D3 utilizada de manera terapéutica puede inducir resorción ósea y causar el efecto opuesto al deseado en el paciente.

Continuando con los ejemplos de activar o bloquear la función de una de estas sustancias, podríamos seguir indefinidamente planteando ejemplos similares pues la homeostasis del cuerpo humano es una sinfonía de balances para mantener la normalidad. Precisamente, esa es una de las grandes diferencias a la que nos abocamos los médicos que tratamos pacientes con hormonas y en particular nosotros los endocrinólogos.

Las glándulas endocrinas tienen ritmos y ciclos, las hormonas tienen vidas medias; el crecimiento, desarrollo y función de las células tienen sus tiempos y sus ciclos. No es lo mismo tratar un paciente con un antibiótico o para un dolor de cabeza que intentar activar la remodelación ósea o inducir mineralización ósea en un hueso frágil, osteoporótico y malnutrido. Sin embargo, aún seguimos haciendo tratamiento farmacológico en un problema que requiere un tratamiento endocrinológico. Si, por el contrario, necesitamos un tratamiento de modulación genética o de reemplazar o suprimir marcadores, metabolitos o sustancias, deberíamos conocer el momento oportuno de hacerlo y la duración de ese proceso.

Para no desviarnos en este apasionante tema del metabolismo del cuerpo humano y de cómo funciona, enfoquémonos en la Unidad Multicelular Básica.

Pero antes de seguir, debemos recordar que una vez el hueso está desarrollado, este, por ser un tejido vivo, va a estar expuesto a los cambios del medio ambiente donde se encuentra y estará expuesto al

estrés mecánico, fuerzas de gravedad y a todos los cambios metabólicos y moleculares del medio circundante. Como todas las células, las células óseas nacen, se desarrollan y mueren. Como ya hemos visto antes, no todas se reproducen. El concepto general es que los osteoblastos, una vez desarrollados, realizan la formación de hueso, y para ello necesitan que el osteoclasto actúe preparando el camino; luego se adosan al hueso calcificado. Los osteocitos terminan calcificándose en el hueso y para que eso ocurra muchos genes y muchos transcriptores y citoquinas habrán intervenido en el proceso.

Los osteocitos, que conforman el 90% del hueso y son parte fundamental para la remodelación ósea, tienen una vida aproximada de 25 años; por el contrario, los osteoclastos apenas viven dos semanas y los osteoblastos 3 meses.

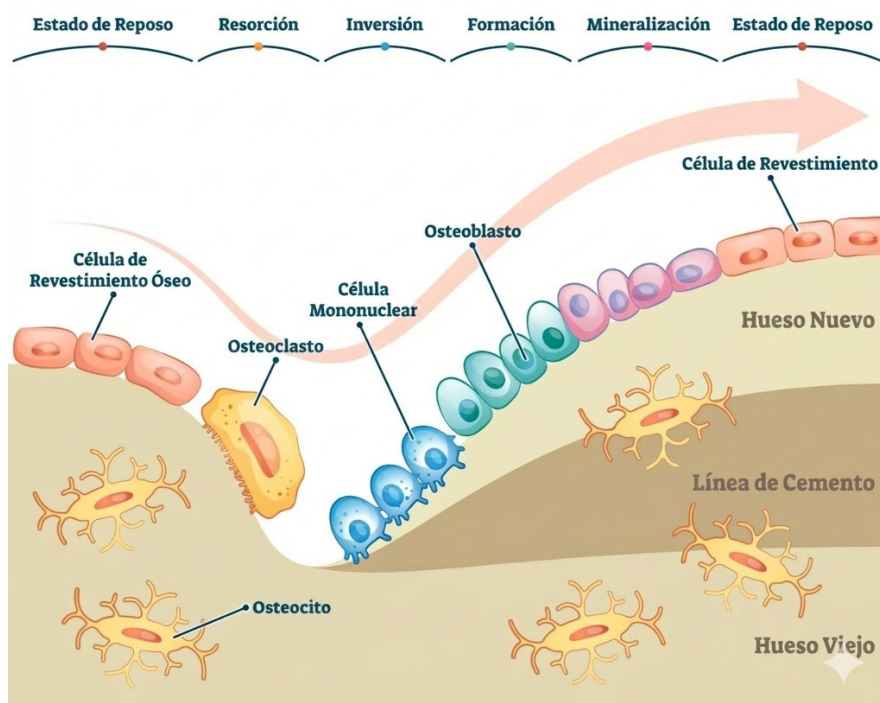
Los conocimientos que tenemos del metabolismo

óseo inicialmente fueron delineados por Frost y después perfeccionados por Parfitt. Harold M. Frost a principios de los años 60 acuñó el nombre unidad básica multicelular y el acrónimo BMU por sus siglas en inglés, para significar el nuevo concepto. Fue Frost el pionero que revolucionó el estudio y los conocimientos del metabolismo óseo hace 60 años y quien contribuyó al desarrollo de este campo.

La unidad básica multicelular (BMU) con que opera el desarrollo del hueso requiere que todas las células del hueso interactúen tanto simultáneamente como en las diferentes etapas de la diferenciación con las células osteoprogenitoras, con las otras células incluyendo células T (linfocitos T), y con todos los constituyentes de la matriz ósea. Se trata de un estricto equilibrio entre la génesis y la apoptosis y por lo tanto es crítico para el funcionamiento de la BMU

17,18

REMODELACIÓN ÓSEA



Crédito: © VectorMine / Shutterstock.com (ID: 1779304061).

Figura 4. Representación esquemática del ciclo de remodelado óseo. Se ilustran las fases secuenciales de activación, resorción (mediada por osteoclastos), inversión, formación de matriz orgánica (mediada por osteoblastos) y mineraliza-

ción del nuevo tejido óseo.

El BMU en particular es un conjunto de osteoclastos localizados en el cono de corte del hueso, seguidos de un grupo de células de reversión, que son células mononucleares que cubren la superficie del hueso que ha sido reabsorbido por los osteoclastos, y también osteoblastos que se encuentran en la zona de reversión; luego viene un grupo de osteocitos que se encuentra en la zona de cierre. Este grupo de células recibe el nombre de osteón secundario, y se sitúa alrededor del paquete neurovascular localizado axialmente con la matriz conectiva en el canal Haversiano.¹⁸

El cambio en la masa ósea causado por el balance del ciclo de remodelación de hueso reabsorbido y formado no es el resultado de paquetes de células sino derivado de las partes interactuantes de toda la BMU. Aunque los dos protagonistas más conocidos de este proceso tienen unas vidas más cortas como se mencionó arriba, la unidad básica multicelular permanece activa por 9 meses, sobreviviendo a cualquiera de sus componentes individuales. La remodelación ósea reemplaza hueso viejo o dañado con hueso nuevo a través de una secuencia de eventos celulares que ocurren en la superficie del hueso sin cambiar su forma. La remodelación ósea es considerada un proceso fisiológico optimizado de operación celular continuo cuya consecuencia es conferir una ventaja de supervivencia que permite la evolución de la especie.¹⁷

Los osteocitos son relativamente el fenotipo permanente de las células del hueso y tienen una vida aproximada de 25 años y juegan un papel fundamental en la remodelación ósea. Los osteocitos producen la esclerostina la cual inhibe la formación ósea. El osteocito, además de ser la célula predominante de hueso (90-95%) al ser comparadas con los osteoblastos (4-6%) o a los osteoclastos (1-2%), tiene otras funciones adicionales como el de actuar como sensores que responden a las cargas mecánicas a las que está expuesto el hueso, o como una célula endocrina en la regulación de la homeostasis del fósforo. Se ha sugerido que una función osteocítica defectuosa puede estar implicada en la fragilidad ósea inducida por glucocorticoides y hasta en enfermedades no relacionadas con el hueso como la enfermedad renal crónica y la disfunción del músculo

cardíaco y el esquelético.^{19,20,21}

La remodelación ósea termina cuando la población local de osteocitos es recargada y restablecida, retornando la producción de esclerostina a sus niveles normales y por lo tanto inhibiendo el recambio de hueso (*bone turnover*).²²

La unidad básica de hueso una vez ha sido remodelada, no volverá a serlo hasta en 30 meses o 2.5 años, aunque puede ser tan corto como 100 días en hipertiroidismo o en hiperparatiroidismo o puede exceder 1000 días como en casos de mixedema o de tratamiento con bifosfonatos.

Aunque es ampliamente conocido que el cuerpo humano está compuesto de 213 huesos, excluyendo los sesamoideos, el hueso en general se divide en 4 categorías: largos, cortos, aplanados e irregulares. Los huesos pueden ser corticales o esponjosos. El hueso cortical es denso y está conformado rodeando a la médula ósea. Por otro lado, el hueso esponjoso está conformado de una forma similar a un panal de abejas y dispuesto en discos y barras interpuestos en la médula ósea. Tanto el hueso cortical como el esponjoso están conformados de osteones.

A los osteones corticales se les ha llamado sistema Haversiano; tienen forma cilíndrica y se mantienen como laminillas concéntricas. El hueso cortical es menos activo metabólicamente que el hueso esponjoso. La porosidad de este hueso cortical es menor al 5%.

Este hueso tiene una superficie denominada periostio y otra llamada endosteal. La formación ósea en el periostio en condiciones normales aumenta el diámetro del hueso a medida que pasan los años.

La superficie endosteal tiene una actividad remodeladora mayor que la del periostio donde la resorción ósea es mayor a la formación, incrementando de tal manera que la médula ósea se amplíe. Cuando existe un aumento de la remodelación ósea en el hueso cortical se incrementa la porosidad del hueso y disminuye la masa ósea.

En el hueso esponjoso los osteones se les llama paquetes y tienen forma semilunar y también están compuestos de discos y barras. Ambos tipos de huesos, el cortical y el esponjoso están formados

en un patrón laminar, donde las fibras de colágeno se depositan en una orientación alternante que le imprime más resistencia y fortaleza al hueso. Por el contrario, el hueso entretejido, típico de la formación primaria de hueso o de estados de alto recambio o de un aumento de formación ósea, produce un hueso más débil.²³

ENFOQUE CLÍNICO DEL HUESO

El hueso, en su función de locomoción y sostén puede ser el objetivo de muchas enfermedades y de condiciones que lo pueden afectar. Aunque muchas enfermedades se conocen desde hace siglos, como algunas congénitas y otras de cuño más reciente, existe curiosamente una causa de la osteoporosis que se conoce desde la década de los años 1960, cuando el programa espacial americano llevó a los primeros hombres al espacio con el proyecto Géminis, descubriéndose que la ausencia de la gravedad en el espacio sideral causaba osteoporosis en los astronautas que permanecían allí por semanas en ausencia de gravedad y de estrés mecánico del hueso. Desde entonces conocemos que el estrés mecánico es necesario para mantener un hueso saludable.²⁴

De la misma manera, la sarcopenia o disminución de masa muscular que puede ocurrir en personas mayores de vida sedentaria o en pacientes emaciados por enfermedades devastadoras como cáncer o SIDA pueden afectar al hueso.²⁵ Una nueva causa de sarcopenia se ha descrito recientemente en pacientes obesos que pierden peso masivamente cuando utilizan agonistas de receptores de GLP-1 o de GIP, pero aparentemente pudieran estas nuevas drogas tener un efecto protector dependiendo del balance en el manejo cuidadoso de estos avances.²⁶ Por todas las condiciones mencionadas, el estrés mecánico, el ejercicio físico y un estilo de vida saludable son fundamentales para mantener los huesos sanos. Existen muchas enfermedades del hueso, congénitas unas y adquiridas otras, algunas ajenas al hueso pero que le afectan como la diabetes, pero otras como la osteoporosis son consideradas propias del sistema óseo. Muchas serán tratadas en otras secciones de este libro.

Por otra parte, el hueso como reservorio ejerce un papel fundamental en todas las etapas de la vida. Uno de los ejemplos más claros es el embarazo y la lactancia de la mujer.

Otro aspecto muy importante del hueso es que, junto a las paratiroides, al intestino y los riñones mantienen la homeostasis del calcio, del fósforo, magnesio y en una especie de sistema de retroalimentación múltiple ayudan a controlar el balance y función de la paratohormona (PTH), la calcitonina, la PTHrP, la vitamina D y particularmente sus metabolitos 25-hidroxicoalciferol y 1,25 dihidroxicoalciferol, el Factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF 23), e inclusive otras hormonas y sustancias como la leptina e interleuquinas juegan un papel asociado a la función hormonal de toda la actividad del conglomerado de las células óseas.^{23,27} Siendo el hueso un órgano vivo polifuncional, que puede ser objeto de enfermedad, requiere con frecuencia de diferentes tipos de tratamiento para mejorar su condición y recuperar la funcionalidad. El enfoque con que son abordados los diferentes tratamientos varía de acuerdo a la causa, el tipo de enfermedad o condición y de los medios disponibles para hacerlo que generalmente van a estar estrechamente relacionados a los conocimientos disponibles acerca del tema. De ahí se desprende que puede haber tratamientos ortopédicos, de terapias físicas y rehabilitación, o tratamientos con base en una perspectiva farmacológica o con una endocrinológica y fisiológica.

Por esa razón es importante conocer la fisiología del metabolismo del calcio, del fósforo y del magnesio y del sistema óseo en general, pues con base en estos conocimientos se pueden desarrollar novedosos tratamientos a medida que se hagan nuevos descubrimientos en este fértil y virgen campo del metabolismo óseo.

Los marcadores del recambio óseo [Bone Turnover Markers (BTM)] han sido utilizados ampliamente tanto en investigación del metabolismo óseo como en la práctica clínica. En los últimos 20 años se ha obtenido mucha experiencia en la medición e interpretación de estos marcadores. Los BTM son de dos clases: marcadores de formación ósea y marcadores de resorción ósea. Los marcadores de formación ósea son la fosfatasa alcalina del hueso, la osteocalcina y el procolágeno (N-propéptido). Los marcadores de resorción ósea son C-Telopéptidos del colágeno tipo I en suero, N-Telopéptidos del colágeno tipo I en orina y fosfatasa ácida tipo 5B resistente a tartrato. Como se dijo en algún párrafo anterior, estas medi-

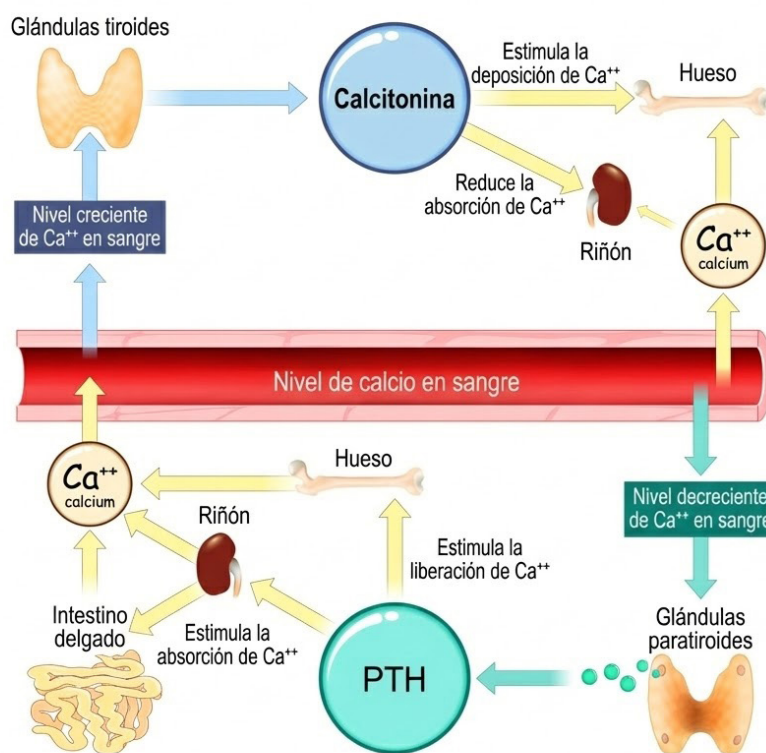
ciones son influidas por múltiples circunstancias y es por eso que el investigador o el clínico debe saber lo que hace y tratar de controlar las diferentes variables.

METABOLISMO DEL CALCIO, DEL FÓSFORO Y DEL MAGNESIO

En el metabolismo del calcio, fósforo y magnesio intervienen múltiples factores tanto hormonales como no hormonales que ejercen su acción en forma selectiva principalmente en tres órganos: el hueso, el riñón y el intestino, pero con una participación de otros órganos de apoyo. El resultado de su interacción afecta a casi todos los órganos y tejidos del cuerpo humano. Las hormonas que tienen el papel preponderante son la Paratohormona (PTH). Vitamina D3 y sus dos

metabolitos más activos (25 hidroxicolecalciferol y 1,25 dihidroxicolecalciferol), Calcitonina, Factor de Crecimiento de Fibroblastos-23 (FGF 23) y el péptido relacionado con PTH (PTHrP) .^{28,29}

HOMEOSTASIS DEL CALCIO: hormona paratiroidea (PTH) y calcitonina



Crédito: © Designua / Dreamstime.com (ID: 199346607).

Figura 5. Mecanismos de la homeostasis del calcio. Esquema que detalla la regulación endocrina mediante la hormona paratiroidea (PTH) y la calcitonina. Se observa la interacción coordinada entre el hueso (resorción/formación), el riñón (reabsorción tubular y activación de vitamina D) y el intestino (absorción de calcio) para mantener los niveles plasmáticos de Ca^{2+} .

TEJIDOS

Hueso. Como se ha dicho en los párrafos anteriores, el hueso es el reservorio de calcio, fósforo y magnesio. Nuestro cuerpo contiene alrededor de 1000 gramos de calcio, o sea un kilogramo, distribuido principalmente en el esqueleto. Los niveles de calcio en sangre fluctúan entre 8.5 y 10.5 mg/dL o 2.12 a 2.62 mM. El calcio libre, también conocido como ionizado, que representa el 45% de todo el calcio, es la porción de calcio más funcional y activa. Sus niveles séricos normales son de 4.65 a 5.25 mg/dL o 1.16 a 1.31 mM. Los niveles de albúmina en la sangre influyen en los verdaderos niveles de calcio porque a la albúmina se le unen muchos elementos, el calcio inclusive. Por esa razón es recomendable medir calcio ionizado. Sin embargo, con niveles séricos normales de albúmina, cambios en el pH de la sangre como ocurre al respirar rápida y seguidamente pueden alterar la constante de equilibrio del complejo calcio-albúmina. La alcalosis aumenta la unión dejando menos calcio libre en la sangre y produciendo tetania y la acidosis la reduce.^{30,31}

Cuando el calcio disminuye en la sangre, en el líquido intersticial extracelular, o en el resto de las células del organismo o así lo exigen las condiciones metabólicas, este mineral es liberado desde el hueso al torrente circulatorio. Y esto ocurre en minutos por cuenta de la acción de la PTH sobre el hueso que se secreta en respuesta a la baja del calcio. De igual manera, en esas circunstancias y al mismo tiempo la PTH actúa sobre el riñón y quizá mediada por el CaSR (el receptor sensor de calcio) reabsorbe calcio del filtrado urinario para disminuir la calciuria. Otro efecto de la PTH en las células yuxtaglomerulares del riñón es la conversión de 25 hidroxicolecalciferol a 1,25 dihidroxicolecalciferol, pero este proceso ocurre en horas, no es inmediato.

EL INTESTINO.

La importancia de este órgano dentro del metabolismo de calcio y de fósforo radica en ser el sitio de absorción de calcio y fósforo mediado por la acción de las hormonas 1,25-dihidroxi-D3, 25-hidroxi-D3, y posiblemente de otros metabolitos de la vitamina D3 y también de magnesio. Un adulto sano en una dieta normal ingiere diariamente 1000 mg de calcio. De estos, 200 mg son absorbidos por el intestino y 800 son excretados por las heces. Los 200 absor-

bidos por el intestino se unen al recambio habitual de calcio procedente del hueso que es aproximadamente 10,000 mg diarios que entran a la circulación general para alimentar las células y a mantener la concentración de calcio del líquido intersticial extracelular. El calcio es filtrado por el riñón, se excretan 200 mg y se reabsorben alrededor de 9,800 mg. La absorción de calcio y fósforo intestinal mediada por 1,25-dihidroxi-D3 está regulada directamente por los niveles de fósforo y por los niveles séricos de PTH y estos últimos a su vez son influenciados por los de calcio. La absorción ocurre en duodeno y yeyuno principalmente.

EL RIÑÓN.

Este órgano es el que desempeña el papel de regulador definitivo del metabolismo de calcio y fósforo ya que produce reabsorción tubular tanto de calcio como de fósforo. La reabsorción tubular de cada uno de estos elementos es aumentada o disminuida de acuerdo a la acción de las diferentes hormonas que actúan sobre el riñón.

La PTH aumenta la reabsorción tubular de calcio y disminuye la de fosfato produciendo en definitiva una retención de calcio y una excreción de fosfato en la orina. La calcitonina (CT) tiene una acción contraria a la PTH y produce disminución en la absorción tubular de fósforo y de calcio, dando como resultado un aumento en la excreción urinaria de calcio y retención de fósforo. Los metabolitos de la vitamina D3 aumentan la reabsorción tubular de calcio y de fósforo, variando su potencia y su especificidad para cada uno de estos minerales de acuerdo con el tipo de metabolito. La resultante de la acción renal de la vitamina D3 es mantener los niveles séricos de calcio y/o de fósforo de acuerdo con el tipo de metabolito que actúe en cada estado fisiológico.^{28,30,31}

HORMONAS

Vitamina D3. Es una hormona esteroide que tiene la estructura ciclopentanoperhidrofenantreno y deriva del colesterol como cualquier hormona esteroide. El colesterol se deposita en el tejido celular subcutáneo en forma de 7-dehidrocolesterol. En presencia de luz solar el 7-dehidrocolesterol se libera en forma de colecalciferol y pasa al hígado donde es hidroxilado por la fracción microsomal del hepatocito, convirtiéndose en 25-hidroxicolecalciferol. Cuando este metabo-

lito pasa al torrente circulatorio y llega al riñón, de acuerdo a las necesidades del momento se activará la 1- α -hidroxilasa localizada en las mitocondrias de las células yuxtaglomerulares del riñón y producen 1,25(OH) $_2$ -colecalfiferol, el metabolito más activo de la vitamina D3. Esta enzima es activada por niveles bajos de fósforo o por acción de la PTH. La vitamina D3 actúa en orden de importancia en intestino, hueso y riñón.

En el intestino absorbe calcio, fósforo y magnesio; la 1,25-dihidroxi-D3, por ser el metabolito más potente, es el que más absorbe estos minerales. Le siguen en orden de importancia la 25-hidroxi-D3 y la 24,25-dihidroxi-D3, no conociéndose el papel de los tantos otros metabolitos conocidos como la 25,26-dihidroxi-D3. En el hueso, la 1,25-dihidroxi-D3 actúa especialmente activando a las células osteoclásticas y estimulando la resorción ósea. Sin embargo, favorece la mineralización del hueso por acción directa sobre los osteoblastos, papel este último que desempeñan mejor la 25-dihidroxi-D3, la 24,25-dihidroxi-D3 y posiblemente los otros metabolitos de la vitamina D. En el riñón, la 25-hidroxi-D3 y la 1,25-dihidroxi-D3 aumentan la reabsorción tubular de calcio y de fósforo.

PARATHORMONA (PTH).

La PTH es una hormona polipeptídica compuesta de 84 aminoácidos. Es producida por las células principales de las cuatro glándulas paratiroides, a partir de una prohormona que a su vez deriva de una preprohormona. Para su producción y secreción requiere de la presencia de magnesio, el cual actúa como un cofactor. Estimulan su secreción los niveles bajos de calcio y los altos de fósforo. La 1,25-dihidroxi-D3 modula la secreción de PTH y se ha encontrado que otros metabolitos como 24,25-dihidroxi-D3 y la 25-hidroxi-D3 la frenan. La PTH actúa sobre hueso y riñón (28,29).^{28,29}

En el hueso activa las células osteoclásticas para producir resorción ósea y de esa manera liberar calcio y fósforo al torrente sanguíneo. Su acción sobre este órgano está dirigida a sacar calcio de su mayor reservorio orgánico para poder mantener los estrechos límites sanguíneos de este mineral en los momentos que se encuentran bajos como ocurre en los periodos de ayuno o de baja ingesta de calcio. La elevación concomitante de los niveles séricos de fósforo es regulada por la acción de la PTH a

nivel renal.²⁹ En el riñón, la PTH aumenta la reabsorción de calcio y disminuye la de fosfato dando como resultado un aumento en la excreción urinaria de fósforo y manteniendo niveles séricos altos de calcio, los cuales por un mecanismo de retroalimentación negativa frenan la secreción de PTH. De otra parte, la PTH actúa sobre la enzima 1- α -hidroxilasa localizada en las células yuxtaglomerulares favoreciendo la producción de 1,25-dihidroxi-D3 a partir de la 25-hidroxi-D3. De tal forma que la PTH estimula la absorción de calcio y fósforo a través de la acción de la 1,25-dihidroxi-D3 en el intestino y su acción directa sobre el riñón ocasiona reabsorción de calcio y pérdida de fosfato.

La Calcitonina (CT). Es una hormona de 32 aminoácidos producida por las células C (parafoliculares) del tiroides, con el cual hasta el momento no se le conoce relación fisiológica. La secreción de CT es estimulada por niveles altos de calcio así como también es conocido que varias hormonas gastrointestinales como la gastrina, la colecistoquinina-pancreozimina (CPK-PZ) y hasta el glucagón la estimulan. En el hueso, la calcitonina modula a las células osteoclásticas para disminuir la resorción ósea, lo cual favorecería la entrada de calcio y de fósforo en este órgano. Poco se conoce de su acción sobre los osteoblastos. En el riñón la CT disminuye la reabsorción tubular de calcio y fosfato produciendo como resultado una acción parcialmente inversa a la de la PTH. El papel de la CT en el metabolismo de calcio y fósforo parece radicar en prevenir las hipercalcemias postprandiales y favorecer la formación ósea introduciendo calcio y fósforo en el hueso. Mucho se ha discutido sobre la acción renal de la CT. Existen muchas dudas sobre la importancia de la CT en la fisiología del adulto humano porque pacientes tiroidectomizados con niveles bajos de CT no muestran alteraciones clínicas evidentes en el metabolismo de calcio y fósforo. Otro tanto ocurre en pacientes con cáncer medular de tiroides que cursan con niveles séricos elevados de CT sin trastornos en el metabolismo de calcio y de fósforo. En este último caso, es ampliamente conocido el efecto bloqueador sobre los receptores de una hormona que circula en cantidades excesivas en el torrente circulatorio, conocido en inglés como "down regulation". La calcitonina ha sido utilizada en forma terapéutica tanto como un agente hipocalcemiante como para controlar el dolor en algunos casos. Su papel en el manejo de pacientes ha sido relegado

a una tercera opción en el manejo de mujeres con osteoporosis mayores de 60 años que son intolerantes a otros medicamentos o que estos no están indicados para esas pacientes.³²

FACTOR DE CRECIMIENTO DE FIBROBLASTOS 23 (FGF 23)

En los humanos la ingesta de fósforo incrementa la secreción de FGF 23 y disminuye la producción de 1,25-vitamina-D3. Una restricción de los niveles de fósforo sérico es causa de una reducción en FGF 23 en la sangre. La secreción de FGF 23 está condicionada a reducir los niveles séricos de fósforo y para ello requiere de un correceptor α -Klotho (α KL). La acción de FGF 23 media su acción en el túbulo proximal a través de NPT2a y NPT2c y de la vitamina D (33).³³

La aplicación o secreción de FGF 23 resulta en el envío de una señal al túbulo contorneado distal probablemente influyendo en la función a ese nivel de la PTH y de la vitamina D3. El FGF 23 es conocido en medicina clínica porque se encuentra elevado con 1,25-vitamina-D3 paradójicamente normal o baja en la osteomalacia asociada a tumores mesenquimales (OAT), a raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante (ADHR) o recesivo (ARHR1-3) o raquitismo hipofosfatémico asociado al cromosoma X. Por otra parte, desórdenes hereditarios con hiperfosfatemia y asociados a elevación de 1,25-vitamina-D3 como en la calcinosis tumoral están vinculados a niveles sanguíneos bajos de FGF 23. La FGF 23, a su vez actúa sobre la 1- α -hidroxilasa ocasionándole *downregulation* (disminuyendo su actividad, no su cantidad). La FGF 23 se incrementa en los pacientes con daño renal crónico severo, los cuales cursan con hiperfosfatemia e hiperparatiroidismo. En esos casos ni la PTH ni la FGF 23 pueden disminuir los niveles de fosfato sérico y por el contrario tanto el NPT2a y NPT2c no estarían disminuidos sino elevados sugiriendo un defecto en el α KL. Más estudios deben ser orientados en este aspecto que podrían ayudar al control de la hiperfosfatemia de los insuficientes renales y de otras enfermedades hiperfosfatémicas. En el caso de las hipofosfatémicas pudiera ser el caso contrario.^{32,34}

Esteroides gonadales. Los estrógenos y andrógenos contribuyen al desarrollo del esqueleto y al incremento de la masa ósea durante la pubertad y mantienen la integridad de este durante toda la vida

adulta del individuo. El tener unos niveles normales de estas hormonas mantienen al hueso saludable. La ausencia de ellas conlleva a la pérdida de hueso y particularmente en la matriz ósea causando osteoporosis.^{35,36} Quizá un papel similar ocurra con otras hormonas como hormona de crecimiento e insulina.

En el caso de las mujeres, la menopausia, estado en el cual las mujeres disminuyen la producción de estrógenos y progesterona, se presenta una pérdida rápida de calcio con desmineralización acelerada. Igual ocurre en el hombre senescente donde una pérdida de andrógenos y estrógenos terminarán causando en ambos casos osteoporosis (37). La acción de estas hormonas es diferente en los distintos tipos de huesos, ya sea cortical o esponjoso. La interacción de estos órganos y de las hormonas aquí esbozadas y de muchas otras no tratadas aquí, como adiponectina, leptina, hormona de crecimiento (HGH), insulina, y quizá muchas otras, también tienen un papel importante en el metabolismo del hueso. De allí la importancia de mantener unos patrones saludables en el estilo de vida para mantener un estado de salud armónico que mantenga un equilibrio en toda la homeostasis, a la cual se refirió Claude Bernard al hablar del "*Milieu Intérieur*".

Aunque este capítulo está más orientado al metabolismo del hueso y a brindar una visión somera de lo que pudiese estar ocurriendo en las diferentes enfermedades tratadas en este libro, la vastedad de los conocimientos en este campo y lo aún mayor por conocer, nos haría prácticamente imposible enumerar las opciones terapéuticas para cada una de ellas. Los nuevos descubrimientos que se hacen día a día no permiten hacer una recopilación completa de ellas en un simple capítulo. Sin embargo, dada la elevada frecuencia de la enfermedad endocrinológica más común del hueso, que es exactamente el estado opuesto al de las enfermedades osteocondensantes —la osteoporosis— el conocerla y entender algunos de los mecanismos que la causan nos permiten entender el desarrollo de condiciones opuestas y el utilizar herramientas utilizadas en su diagnóstico y algunos de sus tratamientos nos permitiría comprender de alguna manera algunas de sus fisiopatologías y quizá hasta vislumbrar nuevos tratamientos. Debemos entender que este no es un

libro de enfermedades endocrinas/metabólicas del hueso aunque la interrelación entre la reumatología y la endocrinología es evidente en la interacción de genes, hormonas y muchos transcriptores maestros que no solo afectan al hueso sino al organismo como un todo.^{32,38}

OSTEOPOROSIS.

Desde la introducción de la absorciometría dual por rayos X (DXA por sus siglas en inglés) en 1987, fue posible determinar de forma sistemática el estado de mineralización del hueso y evaluar su evolución y desarrollo dependiendo de diferentes estados clínicos y del uso de medicinas que pudiesen cambiar el estado del hueso en respuesta a ellas. Los estudios epidemiológicos realizados desde entonces permitieron entender de manera más clara la relación entre densidad mineral ósea (BMD) y el riesgo de fracturas. En 1993, con base en todos los estudios realizados hasta ese momento con esta nueva herramienta tecnológica y nuevos estudios de imágenes más potentes se acuñó una nueva definición de osteoporosis como “Una enfermedad sistémica caracterizada por masa ósea disminuida con deterioro de la microarquitectura del tejido óseo con un consecuente aumento de la fragilidad del hueso y susceptibilidad de fractura”. Fue precisamente ese año que tuvimos en Barranquilla un densitómetro DXA (DXA-Lunar) que nos permitió realizar muchos estudios para el desarrollo del entendimiento de esta enfermedad en Colombia.

La densitometría ósea es medida en g/cm^2 y expresada como Z-score o T-score con individuos sanos de la misma raza, edad y sexo en el primer caso o con adultos jóvenes en el caso del T-score. El Z-score se utiliza para niños, mujeres premenopáusicas y hombres menores de 50 años de edad. Se considera normal un score de -1 o mayor (-0.9 en adelante). Se considera una masa ósea baja menor de -1.0 hasta -2.5 u osteopenia. Se considera que existe osteoporosis con una densidad menor de -2.5 en cualquier adquisición que se tome y un solo valor es suficiente para hacer el diagnóstico. Aunque está definido cuándo una persona tiene osteopenia u osteoporosis, la definición de masa ósea normal en un individuo estaría dada por valores entre -1 y +1, tanto en Z-como en T-score, pero no existe una certeza que clarifique que un valor mayor a 1 desviación estándar

pueda ser nocivo para la salud. Por supuesto, valores extremos no ofrecen duda alguna, pero la determinación de rangos de normalidad generalmente tiene un componente de arbitrariedad y requieren de estudios epidemiológicos masivos controlando múltiples variables. Este aspecto es muy importante al momento de estudiar las enfermedades osteocondensantes que presentamos en capítulos subsiguientes.

En el año 2008 fue lanzado un algoritmo utilizando un programa de computador que evalúa las probabilidades de fractura utilizando factores de riesgo clínicos para hombres mayores de 40 años y para mujeres postmenopáusicas denominado FRAX por sus siglas en inglés (Fracture Risk Assessment Tool). El resultado del FRAX es determinar la probabilidad de tener una fractura osteoporótica mayor en los próximos 10 años de cadera, de columna, de húmero o de antebrazo o una fractura simple de cadera. Ese riesgo es calculado a partir de datos tomados del paciente, como edad, índice de masa corporal, sexo, estatura en cm, peso en kg, historia de fracturas previas, historia de los padres sobre fracturas de cadera, fumar actualmente, uso de glucocorticoides, artritis reumatoidea, osteoporosis secundaria (uso de glucocorticoides por más de 3 meses, Cushing, artritis reumatoidea, enfermedad hepática, hipogonadismo no tratado, orquiectomía u ooforectomía bilateral, uso de tamoxifeno en mujeres premenopáusicas, alcoholismo, usos de inhibidores de aromataasa, inhibidores de GnRH en cáncer de próstata, hipopituitarismo, inmovilidad prolongada, trasplante de órganos, diabetes mellitus, enfermedades del tiroides causantes de hipertiroidismo, enfermedades gastrointestinales con malabsorción, osteogénesis imperfecta del adulto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica), ingesta de más de 3 unidades (24-30 gramos) de alcohol diarias, densidad mineral ósea del cuello femoral en g/cm^2 , y el T-score de la adquisición.

En Estados Unidos el FRAX es relevante para mujeres con valores de T-score menores o iguales a -1 a -2.5 quienes son consideradas para tratamiento siempre y cuando tengan una probabilidad de fractura importante en 10 años mayor al 20% o que tengan un riesgo de fractura de cadera en 10 años que sea igual o exceda al 3% .^{39,40,41}

En párrafos anteriores mencionamos el papel de algunos genes y de algunos de sus transcriptores

maestros que permiten el desarrollo y evolución de las diferentes células como es el caso en la unidad básica multicelular para la maduración del hueso en sus diferentes etapas. Sin embargo, lo hicimos de manera aislada y mencionando solo ejemplos puntuales para explicar el papel de cada una de los mencionados en los diferentes estadios celulares. Mencionamos muy rápidamente algunas de las alteraciones descubiertas que pueden ocasionar aumento o disminución de la masa ósea.

Antes de finalizar este capítulo es importante resaltar el papel funcional que ejercen osteoclastos, osteoblastos, osteocitos y la carga mecánica en el funcionamiento del hueso saludable. Siendo un tema con mucha terminología científica, he tratado de hacerlo sencillo para el personal de salud que no está familiarizado con el tema, pero que puede hacerse una idea general de la fisiología del hueso y de algunos de sus aspectos más importantes en algunos de los casos cuando ocurren desviaciones del curso normal.

Los osteocitos conforman cerca del 90-95% de todas las células del hueso cuando los osteoblastos son solo el 4-5% y los osteoclastos el 1-2%. Ellas se encuentran dispersas a través de la matriz ósea calcificada y unidas unas a otras y con las células de la superficie por intermedio de dendritas que se irradian entre la superficie y los suplementos de sangre.

Se considera a los osteocitos como una red de células sensoriales que detecta las cargas mecánicas a través de una malla extensa lacuno-canalicular. Las funciones de los osteocitos aumentan a medida que avanzan las investigaciones y se conoce que participa en la homeostasis del fósforo y por eso hoy en día el osteocito se considera una glándula endocrina. Una función defectuosa del osteocito juega un papel importante en muchas enfermedades óseas, especialmente en la fragilidad ósea inducida por los glucocorticoides, en la osteoporosis del adulto, y hasta en enfermedades que no son óseas como en la enfermedad renal crónica y hasta en el funcionamiento de algunos tejidos no óseos como el músculo esquelético y el cardíaco.¹⁹

Se han descrito pocos marcadores de la función de los osteocitos. Una fosfatasa alcalina baja o ausente es uno de ellos al igual que una caseína kinaasa II elevada, osteocalcina elevada, un CD44 elevado,

E11/GP38, endopeptidasa neutral reguladora de fosfato en el cromosoma X (Phex), proteína 1 de la matriz de dentina (DMP1), fosfoglucopeptina de la matriz extracelular (MEPE), factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF 23), proteína regulada por oxígeno 150 (ORP150), esclerostina, catepsina K y TRAP; estas dos últimas también marcadores osteoclasticos.

Existe mucha evidencia de que los osteocitos controlan y manejan tanto la resorción como la formación de hueso. Uno de los mayores mecanismos a través de los cuales los osteocitos favorecen la activación de los osteoclastos es a través de su propia muerte y expresando RANKL mientras mueren. Los osteocitos también envían señales al osteoclasto para inhibir nueva formación de hueso. El marcador de esta acción es la esclerostina que es codificada por el gen *SOST*. La esclerostina es una proteína reguladora negativa de la formación ósea que se dirige al osteoblasto inhibiendo la vía Wnt/beta-catenina. La inhibición de la esclerostina con un anticuerpo neutralizante se ha utilizado en ensayos clínicos para aumentar la formación ósea con resultados alentadores y escasos efectos adversos. Los osteocitos se intercomunican con las células adyacentes utilizando las uniones GAP (uniones a través de brechas por su nombre en inglés) que son canales transmembrana que comunican al citoplasma de dos células adheridas la una a la otra. Con los excelentes resultados obtenidos con los anticuerpos bloqueadores de la esclerostina que incrementaron la masa ósea en los ensayos clínicos mencionados se han redoblado los esfuerzos para estudiar aún más las funciones del osteocito y poder desarrollar nuevos tratamientos.⁴²

En el caso de los osteoclastos, estos están regulados principalmente por dos citoquinas, el activador del receptor nuclear del factor ligante $\kappa\beta$ (RANKL), y el factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF). El RANKL es una citoquina miembro de la superfamilia de citocinas denominadas Factor de Necrosis Tumoral y es inhibido por la osteoprotegerina; es principalmente producido por los osteocitos. El M-CSF es principalmente producido por los osteoblastos. Tanto RANKL, M-CSF como ITAM (motivador de la activación del inmunoreceptor a través de tirosina) se unen para producir la cascada de eventos que regulan la diferenciación del osteoclasto. Cada uno de esos pasos es susceptible de influir aumentando o disminuyendo la actividad osteoclastica. Uno de los

aspectos conocidos en este proceso es que la OPG regula al RANKL, y que una ausencia de esta citoquina produce una osteoporosis severa mientras que un exceso de la misma induce a osteopetrosis. También se ha establecido que la presencia de algunas sustancias y hormonas o la ausencia de otras también influyen en el proceso de la osteoclastogénesis y pueden inducir pérdida de hueso. Es el caso de la 1,25-dihidroxicolecalciferol o la ausencia de estrógenos, esta última situación fenómeno que ocurre en personas mayores de ambos sexos.^{20,22}

Es también conocido el caso de las enfermedades inflamatorias, unas de ellas la artritis reumatoidea o la enfermedad periodontal, que comprometen procesos inflamatorios a través de linfocitos T que inducen la producción de TNF (factor de necrosis tumoral), Interleukina 17 (IL-17); todas estas células provenientes de las células madre hematopoyéticas. Aunque está establecido que las células mesenquimales son mediadores importantes para la acción de citoquinas y prostaglandinas sobre los osteoclastos, también se ha establecido que células madre hematopoyéticas, formando un nicho, se encuentran en el hueso cortical y en el esponjoso y secretan factores solubles que contribuyen a la sobrevivencia y multiplicación de precursores totipotenciales de osteoclastos así como a la producción de moléculas que influyen la formación y función de los osteoclastos. De la misma manera, en casos de cáncer tales como el cáncer de pulmón o de mama, a través de la infiltración de la médula ósea con el aumento en la producción de osteoclastos. Inicialmente existe un estímulo en la producción de PTHrP y de esa forma las células mesenquimales aumentan la producción de RANKL y de M-CSF, mientras que se disminuye la OPG quizá por factores quimiotácticos. De esta infiltración de la matriz ósea por parte de las células cancerosas las células óseas que residían en la vecindad incrementan la producción de citoquinas y de factores de crecimiento que retroalimentan las células cancerosas las cuales proliferan. Los osteoclastos juegan un papel crucial para mantener la salud del hueso y participan en interacciones recíprocas esenciales con los osteoblastos, los osteocitos y las células del sistema inmune para mantener la homeostasis. Falta aún mucho por conocer de cómo es el funcionamiento completo de los osteoclastos.^{12,13,16}

El Osteoclasto, como mencionamos al principio, proviene de las células mesenquimales. Las células mesenquimales son células pluripotenciales que se encuentran localizadas en la médula ósea, músculo y tejido adiposo. Estas células pueden potencialmente diferenciarse hacia cualquier linaje dependiendo de los estímulos de las diferentes citoquinas que regulan la expresión de factores de transcripción en los grupos específicos de cada linaje de células. Se piensa que los osteoblastos y condrocitos tienen un precursor mesenquimal común del cual se diferencian. Como un evento esencial en la diferenciación y que a la vez es un punto de convergencia de las múltiples vías de transducción es la transcripción del factor Runx2 que se conoce también como Cbfa o AML3. Runx2 controla la diferenciación del osteoblasto e interactúa con muchos activadores y represores que controlan la expresión de diferentes genes como el colágeno tipo I (Col1), la fosfatasa alcalina ALP, osteopontina (OPN), osteonectina (ON). También, Runx2 regula la expresión de Osterix, otro factor de transcripción que codifica el gen Osx (Sp7). El Osterix puede interactuar con el factor nuclear de células T-2 activadas (NFAT2), el cual coopera con Osterix controlando la transcripción de los genes buscados como objetivo para promover la función de los osteoblastos como Col1. También intervienen Ca-calcineurina, proteínas homeobox pero que no parecen ser cruciales y que parecen actuar de facilitadores.

Las proteínas morfogenéticas del hueso (BMP) pertenecen a la superfamilia Factor Transformador de Crecimiento (TGF-beta). El BMP se expresa en el tejido del esqueleto para su desarrollo y mantenimiento de la homeostasis del hueso adulto y juega un papel importante en la curación de fracturas. El TGF-beta es una de las más abundantes citoquinas en la matriz del hueso y juega un papel importante en el desarrollo y mantenimiento del esqueleto afectando el metabolismo tanto del cartílago como del hueso. WNT es un grupo de glucoproteínas que traduce sus señales vía los receptores 7-transmembrana y correceptores relacionados al receptor de la lipoproteína de baja densidad (LRP) - 5 o 6 a la beta-catenina. Las señales WNT en los osteocitos, como se mencionó antes, ejercen un papel esencial controlando la homeostasis del hueso normal. Mutaciones en el gen *LRP5* están asociadas a una masa ósea elevada o baja. Adicionalmente, cambios en el *SOST*, el

gen que codifica el WNT antagoniza la esclerostina, la causante de la rara enfermedad de masa ósea elevada (esclerosteosis) y enfermedad de van Buchem.

La señalización de HEDGEHOG (Hhs) regula la diferenciación del osteoblasto a través del Gli2 incrementando la expresión y función de Runx2. Adicionalmente las proteínas Hh activan la vía llamada no-canónica a través del paso Rho-GTPasa. Muchas enfermedades del hueso que afectan a los humanos se deben a mutaciones en miembros de la familia Hh. Las proteínas NOTCH son receptores transmembrana que controlan el destino de las células y regulan la diferenciación osteoblástica. Existen otras vías de señalización que incluyen a la PTH, la PTHrP, la proteína 7-transmembrana G que se acopla con el receptor PTHR1 activando muchas vías como el AMPc, proteína kinasa A (PKA) y PKC. La PTH utilizada periódicamente activa al hueso e induce formación ósea, pero su uso continuo ejerce un efecto resorptivo con pérdida del mismo. Los factores de crecimiento como IGF-1 y FGF pueden afectar la función del osteoblasto activando los receptores específicos de tirosina kinasa (RTKs). La activación de la mayoría de los RTKs induce activación de las vías de fosfatidilinositol 3-kinasa (PI3K)-Akt y Ras-ERK MAP kinasa. La diferenciación del osteoblasto va a depender del tipo de moléculas de señalización que actúen y el momento en que lo estén haciendo. Por ese motivo, el médico tratante del paciente con enfermedades del hueso debe entender el proceso dinámico de la fisiología y de la fisiopatología del hueso. ^{9,10,12,16,43,44,45}

Sería engorroso y con poca utilidad para el médico en ejercicio clínico el documentar en detalle las diferentes cascadas que regulan la diferenciación del osteoblasto, pues ya hemos hablado de casi todos los factores y ahondar más en el tema sería para científicos dedicados a la investigación del metabolismo óseo. Sin embargo, es importante mencionar los mecanosensores del hueso, habida cuenta de que hoy en día conocemos que la carga de estrés que recibe el hueso ayuda a mantenerlo sano y evitar su deterioro.

Las células dentro del hueso detectan, coordinan y median para manejar la carga mecánica que reciben. Es probable que las células que más probablemente funcionen como mecanosensores sean los osteo-

citos. Mucha evidencia experimental acumulada sustenta el hecho de que sean estas células las que detectan las señales mecánicas y facilitando la respuesta del esqueleto a estas señales. Sus procesos lacunares están distribuidos uniformemente a lo largo de todos los huesos corticales y esponjosos. Y están unidos célula a célula a través de las uniones gap. Aunque el osteocito es el sensor, no parece ser el efector el cual parece estar controlado por el osteoblasto al recibir el estímulo de los osteocitos y el efecto ocurre a través de la propagación de ondas de calcio.

Los mecanorreceptores se han clasificado en tres categorías que apenas mencionaré: 1) Integrinas; 2) Tirosina Kinasa de Proteína G acoplada receptores/receptor; 3) Canales iónicos/hemicanales de conexina (19,46,47). Las integrinas como mecanosensores se encuentran en sitios de adhesión de células-matriz especializados que se conocen como “adhesiones focales”. Estas adhesiones focales con integrinas median la adhesión y la señalización transmembrana. La señalización de la mecanotransducción incluye activación de la proteína G y del receptor de la tirosina-kinasa. De igual manera los canales de uniones Gap formados por conexinas (Cx) median la comunicación entre osteocitos y entre osteocitos y células. Todas las células óseas expresan conexinas, siendo la Cx43 la más abundante. Los canales de iones sensibles a estimulación mecánica entre otros se encuentran en los osteoblastos. Las ondas de calcio generadas se propagan por canales de calcio cargados de voltaje, conocidos en inglés como VGCC como una respuesta a estímulos mecánicos en las células osteoblásticas.

La señalización de Wnt/Beta-catenina es uno de los más importantes mediadores de los mecanotransductores de la célula ósea. Los ligandos Wnt se unen a los receptores *LRP5/6* que se localizan conjuntamente con *Frizzled*. Por otra parte, los osteoblastos y los osteocitos secretan prostaglandina E e incrementa (upregulate) la expresión de ciclooxigenasa 2 (COX2) en respuesta al flujo de cepas y fluidos. COX2 es necesario para la producción de prostaglandina E. La PGE, que es un lípido generado a partir del ácido araquidónico a través de enzimas COX que funciona como una hormona y es secretada en respuesta a muchos estímulos, incluyendo PTH, estrógenos y carga mecánica. El ejercicio vigo-

roso produce prostaglandina E desde la carga de los huesos de las extremidades inferiores. El óxido nítrico (NO), un radical libre que se difunde como gas a través de las membranas plasmáticas es liberado por los osteoblastos y los osteocitos.

Las cargas mecánicas que se colocan sobre el esqueleto tienen un papel crítico en la remodelación ósea a lo largo de la vida. Este proceso es apoyado por osteocitos como mecanosensores, por los osteoblastos manejando la mecanotransducción en el hueso, y las células que se alinean en la superficie del hueso y los osteoclastos.

Estos conceptos mencionados hasta aquí nos dan una idea muy general de lo que es el hueso y de cómo este funciona. Durante mi primer entrenamiento como endocrinólogo en la Universidad Nacional de Colombia, el jefe de la sección de Endocrinología, el Dr. Bernardo Reyes Leal, me encargó de trabajar en el metabolismo del calcio y del fósforo. Poco tiempo después publicamos el primer caso de hipoparatiroidismo primario idiopático.⁴⁸ Algún tiempo después hicimos una revisión de lo que era el metabolismo del calcio y del fósforo, la cual buscaba poner en perspectiva la orientación que debía tener la investigación endocrinológica del hueso en Colombia.⁴⁹ Más tarde hicimos uno de los estudios pioneros en el mundo con el uso de calcitonina en el manejo de la osteoporosis en pacientes ancianos.⁵⁰ Poco tiempo después nos llegó al Dr. Antonio Iglesias y a mí un caso de un paciente con cefalea y aumento del grosor de los huesos del cráneo. Al estudiarlo nos dimos cuenta de que se trataba de un caso único de hiperostosis cortical generalizada, que no se limitaba a una mutación aislada en el paciente sino que afectaba a varios miembros de su familia,⁵¹ y también en otros pacientes.⁵² El estudio completo de esta familia, mencionada primero, demostró que se trata de un caso autosómico dominante sin evidencia de enfermedad hepática. Además, los sujetos tienen una fosfatasa alcalina elevada sugiriendo que existe un exceso de formación ósea a diferencia de los otros casos donde existe un bloqueo de la resorción ósea y nuestros sujetos por el contrario mostraron una hidroxiprolina normal indicando un desacople entre formación y resorción del hueso. Dos datos adicionales en los sujetos con esta condición que sugiere que se trata de una formación ósea aumentada es que presentan

una disminución fisiológica de su masa ósea cuando envejecen, y más interesante aún es que son personas normales sin malformaciones óseas o algún tipo de compresión de nervios o vasos periféricos. Al terminar de estudiar las muestras de estos pacientes en los Estados Unidos con el Dr. Michael Econs mostraron una ausencia de mutación G171V en *LRP5* a diferencia de la casuística publicada por Johnson.⁵³ También hemos podido publicar casos de hiperostosis focalizada.⁵⁴

En 1993 instalamos con el Dr. Carlos Cure en Barranquilla un densitómetro [Lunar Dual energy x-ray absorptiometry (DXA;DPX-plus, Lunar Corp, Madison, WI)] que nos permitió ahondar en nuestros estudios de osteoporosis y mientras estuve en Colombia me permitió presentar algunos estudios en congresos (Abstracts) que posteriormente fueron publicados.^{55,56,57,58}

El estudio del metabolismo óseo y de sus enfermedades es un campo complejo, vasto y apasionante. La idea es que este libro le sea útil al lector en cualquiera de los aspectos en que lo enfoque. Buen provecho.

Referencias

1. Rauch F, Schoenau E. The developing bone: slave or master of its cells and molecules. *Pediatr Res.* 2001;50:309-14.
2. Fan CM, Tessier-Lavigne M. Patterning of mammalian somites by surface ectoderm and notochord: evidence of sclerotome induction by hedgehog homolog. *Cell.* 1994;79:1175-86.
3. Fan CM, Lee CS, Tessier-Lavigne M. A role for WNT proteins in induction of dermomyotome. *Dev Biol.* 1997;191:160-5.
4. Capdevila J, Johnson RL. Endogenous and ectopic expression of noggin suggests a conserved mechanism of regulation of BMP function during limb and somite patterning. *Dev Biol.* 1998;197:205-17.
5. Chan WCW, Tan Z, To MK, et al. Regulation and role of transcription factors in osteogenesis. *Int J Mol Sci.* 2021;22:5445-66.

-
- 6.** Yang L, Tsang KY, Tang HC, et al. Hypertrophic chondrocytes can become osteoblasts and osteocytes in endochondral bone formation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111:12097-102.
 - 7.** Zhou X, von der Mark K, Henry S, et al. Chondrocytes transdifferentiate into osteoblasts in endochondral bone during development, postnatal growth and fracture healing in mice. *PLoS Genet*. 2014;10(12):e1004820.
 - 8.** Engin F, Yao Z, Yang T, et al. Dimorphic effects of Notch signaling in bone homeostasis. *Nat Med*. 2008;14:299-305.
 - 9.** Boyden LM, Mao J, Belsky J, et al. High bone density due to a mutation in LDL-receptor-related protein 5. *N Engl J Med*. 2002;346:513-21.
 - 10.** ten Dijke P, Krause C, de Horter DJ, et al. Osteocyte-derived sclerostin inhibits bone formation: its role in bone morphogenetic protein and Wnt signaling. *J Bone Joint Surg Am*. 2008;90(Suppl 1):31-5.
 - 11.** Clevers H, Nusse R. Wnt/beta-catenin signaling and disease. *Cell*. 2012;149:1192-205.
 - 12.** Suda T, Takahashi N, Udagawa N, et al. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptors and ligand families. *Endocr Rev*. 1999;20:345-57.
 - 13.** Nakashima T, Hayashi M, Takayanagi H. New insights into osteoclastogenic signaling mechanisms. *Trends Endocrinol Metab*. 2012;23:582-90.
 - 14.** Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*. 1997;89:309-19.
 - 15.** Clines GA, Guise TA. Hypercalcemia of malignancy and basic research on mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic metastasis to bone. *Endocr Relat Cancer*. 2005;12:549-83.
 - 16.** Morrison SJ, Scadden DT. The bone marrow niche for haematopoietic stem cells. *Nature*. 2014;505:327-34.
 - 17.** Bolamperti S, Villa I, Rubinacci A. Bone remodeling: an operational process ensuring survival and bone mechanical competence. *Bone Res*. 2022;10:48-67.
 - 18.** Loundagin LL, Harrison KD, Wei X, et al. Understanding basic multicellular unit activity in cortical bone through 3D morphological analysis: New methods to define zones of the remodeling space. *Bone*. 2024;179:116960.
 - 19.** Bonewald LF. The amazing osteocyte. *J Bone Miner Res*. 2011;26:229-38.
 - 20.** Dallas SL, Prideaux M, Bonewald LF. The osteocyte: an endocrine cell...and more. *Endocr Rev*. 2013;34:658-90.
 - 21.** Bonewald LF. The role of the osteocyte in bone and non bone disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46:1-18.
 - 22.** Delgado-Calle J, Sato AY, Bellido T. Role and mechanism of action of sclerostin in bone. *Bone*. 2017;96:29-37.
 - 23.** Clark B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(Suppl 3):S131-9.
 - 24.** Stavnichuk M, Mikolajewicz N, Corlette T, et al. A systematic review and meta-analysis of bone loss in space travelers. *NPJ Microgravity*. 2020;6:13.
 - 25.** Rubek-Nielsen B, Abdulla J, Elkjaer-Andersen H, et al. Sarcopenia and osteoporosis in older people: a systematic review and meta-analysis. *Eur Geriatr Med*. 2018;9:419-34.
 - 26.** Baocheng X, Shichun C, Yongxiang X, et al. The impact of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on bone metabolism and its possible mechanisms in osteoporosis treatment. *Front Pharmacol*. 2021;12:697442.

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES OSTEOCONDENSANTES

Gerardo Quintana López

¹Kevin Maldonado Cañón M.D.²

Cuando hablamos de enfermedades osteocondensantes, englobamos múltiples diagnósticos o patologías raras (i.e., poco frecuentes) que confluyen en la consecuencia deletérea de condicionar un aumento en la masa ósea. En años recientes, hemos evidenciado una tendencia hacia su descripción y categorización a partir de su mecanismo fisiopatológico más que a partir de su compromiso clínico. A continuación, se expone un panorama puntual que busca delimitar lo que se conoce y lo que aún falta por conocer de la epidemiología de estas enfermedades osteocondensantes, siguiendo una aproximación lógica supeditada por la categorización ya mencionada.

1. ENFERMEDADES OSTEOCONDENSANTES HEREDITARIAS CON ALTERACIÓN EN LA ACTIVIDAD OSTEOCLÁSTICA

1.1. Osteopetrosis maligna infantil autosómica recesiva (OMIAR)

Se estima que la incidencia de la Osteopetrosis maligna infantil autosómica recesiva sea en general de 1 por cada 250.000 nacimientos, sin tener una evidencia de afectación diferencial por género [1-3]. Adicionalmente, a partir de series de casos en Costa Rica [4,5], en Oriente Medio [6-10], en la República de Chuvashiya de Rusia [11] y en el Condado Västernorrland en Suecia [12-14], se ha descrito la hipótesis de que su frecuencia dependa de alguna forma de un efecto fundador o de un alto grado de consanguinidad entre los padres en comunidades aisladas, hasta alcanzar un estimado de 3.4 a 28.6 por cada 100.000 nacimientos en poblaciones específicas que compartan estas características [5,8].

Recientemente, se ha visto un aumento de reporte de casos en China [15-17], en contraste con lo que sucede en Europa [4,13,18,19], Norteamérica [13,20] y Latinoamérica [13,21,22], en donde solo se han documentado un par de casos por país, limitando la

generalización de cualquier estimado de incidencia o prevalencia a este respecto. Se menciona entonces que, hasta el momento, en todo el mundo se han reportado alrededor de 370 casos [4-26].

1.2. OSTEOPETROSIS AUTOSÓMICA DOMINANTE TIPO I Y TIPO II

La Osteopetrosis Autosómica Dominante (OAD) o de inicio tardío se divide en OAD Tipo I y OAD Tipo II. La OAD Tipo I es extremadamente rara, habiéndose descrito hasta hace unos años nada más 33 casos correspondientes a 3 familias [27] y, en las últimas dos décadas, algunos casos adicionales en Dinamarca [28,29], Italia [30], España [31], Francia, Bélgica y Argentina [32].

Por otro lado, la OAD Tipo II o enfermedad de Albers-Schönberg es más frecuente, contando con una incidencia estimada reportada hace unos años entre 0.2 y 5.5 por cada 100.000 nacimientos (información a partir de series de casos en Dinamarca y en Brasil) [33,34] y, más recientemente, de 1 por cada 20.000 nacimientos a partir del estudio genético de una familia extendida en Francia [35-37], con series de casos adicionales reportadas en Corea [38], China [39-42], Estados Unidos [26,43] y Europa [26].

Al igual que la OAD Tipo I, no afecta de forma diferencial a algún género en particular (*a excepción de la forma aún menos frecuente ligada al cromosoma X que afecta predominantemente a los hombres*) y, por fortuna, se considera benigna y con una expectativa de vida usualmente normal [1-3], como se mencionará en otros apartados.

Como la mayoría de las enfermedades osteocondensantes, por ser parte de la categoría de enfermedades raras, no se cuenta hasta el momento con estudios poblacionales grandes; la información utilizada como insumo para estos estimados son series o reportes de casos o estudios familiares de ligamiento genético (linkage scan studies). En Colombia y Latinoamérica sucede algo similar y la

1 Profesor Titular de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia (UNAL), Grupo ReumaAvance. Servicio de Reumatología del Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá.

2 Grupo de Investigación ReumaAvance, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Sede Bogotá.

información que tenemos es únicamente de la casuística de algunos centros u hospitales de referencia sin lograr números muy altos, quedándonos en las decenas de casos [44-46]. En conjunto, de estas dos enfermedades, se han reportado en el mundo alrededor de 184 casos [26-46].

2. PICNODISOSTOSIS

La Picnodisostosis se entiende como una displasia esquelética autosómica recesiva. Similar a las enfermedades anteriormente mencionadas, es una enfermedad rara cuya prevalencia exacta es desconocida, si bien se considera un estimado de 1 en 1.7 millones de individuos [1,47,48], habiéndose reportado desde su descripción en 1962 hasta la década pasada tan solo aproximadamente 200 casos en la literatura médica [49-52].

En Colombia han sido reportados 2 casos [44], siendo congruente con el estimado de prevalencia global y bajo la misma línea conceptual de los casos esporádicos reportados en Latinoamérica [53-55].

2. ENFERMEDADES OSTECONDENSANTES HEREDITARIAS CON AUMENTO EN LA FORMACIÓN ÓSEA

1. Osteoesclerosis e hiperostosis con afectación de la vía del factor de crecimiento transformante β (TGF- β)

1.1. Displasia diafisaria progresiva o enfermedad de Camurati-Engelmann

La displasia diafisaria progresiva o enfermedad de Camurati-Engelmann es una displasia ósea esclerosante autosómica dominante. Es una condición rara, y tanto su prevalencia como su incidencia exacta global es desconocida. Se describió en los años veinte con tres reportes de casos no relacionados entre sí y hasta la fecha se han descrito alrededor de 200-300 casos [56]; correspondiendo las series de casos a estudios genéticos y radiográficos de grupos familiares completos [57,58] y reportes de casos aislados [59-63]. Se puede entonces, a partir de lo anterior, mencionar que es transversal a varios grupos étnicos y no tiene una afectación diferencial por género [64,65].

En Latinoamérica los reportes también son escasos, siendo estos la única fuente bibliográfica

disponible para hacerse una idea de su frecuencia en nuestro contexto poblacional, habiéndose descrito en países de la región como Cuba [66] o Brasil [67,68] y Colombia, donde se reportó el primer caso en 2016 [69].

1.2. OSTEPOIKILOSIS

Es frecuente que se encuentre descrita en la literatura a la Osteopoikilosis como una condición benigna, usualmente documentada de forma incidental en los servicios de emergencia [70] y cuya mayor preocupación es el diagnóstico diferencial con metástasis a partir del hallazgo de focos osteoscleróticos pequeños y redondos a la radiografía convencional [50]. Hasta la fecha, se han descrito aproximadamente 50-100 casos, encontrándose reportes de familias con Osteopoikilosis, Síndrome de Buschke-Ollendorff (Osteopoikilosis asociada a dermatofibrosis lenticular diseminada, presentándose en algunas series hasta en el 25% de los casos [71]) y melorreostosis (que puede ocurrir en concomitancia con la Osteopoikilosis), principalmente en Norteamérica [72,73], Europa [71,74-76] y Asia [77-79].

En Latinoamérica también se encuentran algunos casos reportados en la literatura, si bien, continuando con el patrón de las otras enfermedades que hemos revisado en este capítulo, son casos esporádicos no necesariamente pertenecientes a una misma familia o a un grupo familiar extendido [80-84]. En Colombia se han reportado dos casos; si bien son nada más unos pocos, son coherentes con la tendencia enunciada al ser casos aislados [85,86]. De esta manera, se puede inferir a partir de la información disponible que esta enfermedad no sigue una distribución geográfica o una predilección étnica de riesgo en particular. Como comentario adicional, en la población general se estima que puede llegar a tener una prevalencia de 1 en 20.000 - 50.000, si bien es frecuente que pase desapercibida al considerar que la mayoría de los pacientes son asintomáticos [70,72].

2. OSTEOSCLEROSIS E HIPEROSTOSIS CON AFECTACIÓN DE LA VÍA WNT

2.1. Enfermedad de Van Buchem

La enfermedad de Van Buchem o hiperostosis cortical generalizada es una displasia ósea autosómica recesiva descrita inicialmente en 1955. Es una enfer-

medad muy poco frecuente, con una prevalencia estimada de menos de 1 en 1 millón [87], contando con menos de 30 a 35 casos reportados [88], siendo de estos 15 pacientes holandeses descritos por el mismo Van Buchem [89].

Hace unos años se enunciaba que podría ser exclusiva de poblaciones holandesas, construyendo una inferencia interesante al considerar que la mayoría de los pacientes descritos vivían en una pequeña villa pesquera (Urk) que sufrió en 1637 una plaga que disminuyó su población a 151 habitantes, siendo toda la descendencia de esos mismos pocos personajes al permanecer religiosa y profesionalmente aislada del resto de la sociedad con el paso del tiempo. En su descripción inicial, Van Buchem menciona que todos sus pacientes compartían los mismos ancestros quienes se casaron en 1751 [88,89].

A pesar de lo anterior, y pese a la intrigante filogenia que acompaña este relato, se han reportado un par de casos aislados en Europa [90-97] e incluso otro par de casos sin un claro trasfondo familiar y totalmente aislados en Taiwán [98], dejando abierta la posibilidad a las interpretaciones e hipótesis en curso frente a revalidar una influencia geográfica, genética y étnica que hasta hace unos años era aparentemente clara. Como comentario adicional, cabe mencionar que hasta el momento en Colombia solo se han reportado un par de casos confirmados o posibles, también como situaciones aisladas, sin ningún trasfondo familiar; uno siendo compatible con la enfermedad de Van Buchem [99] y otros cuatro que difieren configurando y proponiendo un espectro patológico que recuerda una concomitancia sindrómica con la enfermedad de Worth-Wollin bajo el espectro de las variantes displásicas de la hiperostosis cortical generalizada [100].

2.2. ESCLEROSTEOSIS

La esclerosteosis es una displasia ósea progresiva autosómica recesiva poco común. Tiene similitudes clínicas con la enfermedad de Van Buchem, que fueron explicadas a finales de los noventa al identificar alteraciones compartidas con esta última en el mismo locus 17q12-q21 [101], siendo diferenciadas entre sí, como ya se ha mencionado, por la presencia de gigantismo y anomalías en manos en los pacientes con esclerosteosis, pero no en los pacientes con enfermedad de Van Buchem [102].

Se ha descrito en su gran mayoría en personas pertenecientes a la comunidad afrikáner en Sudáfrica, siendo todos de ascendencia holandesa, en donde el estimado de portadores es de 1 en cada 100, con una prevalencia de 1 en 60.000 [103].

Entre 1896 y 2011 se describieron 96 casos en total, siendo 66 de estos miembros de la comunidad afrikáner en Sudáfrica ya mencionada (todos descendientes de los colonos holandeses del siglo XVII). Los casos restantes fueron descritos: 9 en los Estados Unidos, 7 en Brasil, y entre 1 y 3 en Alemania, Marruecos, Turquía, Arabia Saudita, Egipto, Senegal, India, Japón y China [104], haciéndola una enfermedad extremadamente rara fuera de Sudáfrica. Salvo los casos reportados en Brasil, la literatura no aporta más información de la prevalencia de esta enfermedad en otros países de Latinoamérica, incluyendo a Colombia.

2.3. HIPEROSTOSIS ENDOSTEAL TIPO WORTH

La Hiperostosis endosteal tipo Worth es una displasia ósea generalizada autosómica dominante asociada a la mutación del gen LRP5 con un aumento consecuente en la formación ósea. Es ciertamente infrecuente, documentada en menos de 10 familias [105] desde su descripción por Worth y Wollin en 1966 [106]. Los casos reportados en la literatura médica especializada son pocos, siendo estos en realidad supremamente aislados en España [107], en Estados Unidos [108], Argentina (madre e hijo asociada a una malformación de Chiari tipo I) [109], en Japón [110] y en Australia [111]. Así como en Colombia, en otros países de Latinoamérica o en la población general no se cuenta con información que permita formular un estimado de la prevalencia o la incidencia de esta entidad.

Con el advenimiento de nuevas tecnologías y de pasos vislumbrados algún día en hombros de gigantes, las alternativas de rastreo, diagnóstico o tamización genéticas se han propuesto como una herramienta que abra puertas hacia el entendimiento y la identificación de los casos, siendo esto evidente, entre otros, en el aumento reciente de estudios familiares de ligamiento genético (linkage scan studies), como posibilitadores y condicionales de la detección de la enfermedad con el fin último de conocer, comprender, tratar y ayudar a nuestros pacientes.

Tabla 1. Epidemiología de las enfermedades Osteocondensantes.

Enfermedades osteocondensantes hereditarias con alteración en la actividad osteoclástica	Prevalencia* incidencia* o casos reportados	Patrón de herencia	Localización geográfica	Edad diagnóstica
Osteopetrosis				
Osteopetrosis maligna infantil autosómica recesiva	1 por cada 250.000 nacimientos	AR	Global Con número mayor de casos descritos en Costa Rica, Oriente Medio, República de Chuvashia (Rusia) y Condado Västerbotten (Suecia)	Periodo fetal o infancia temprana
Osteopetrosis Autosómica Dominante Tipo I	33 casos en 3 familias	AD	Predominio en Europa	Infancia tardía o adolescencia
Osteopetrosis Autosómica Dominante Tipo II	0.2 a 55 por cada 100.000 nacimientos	AD	Europa, Asia y América	Infancia tardía hasta adultez
Picnodisostosis	Aprox. 200 casos descritos	AR	Europa, Asia y América	Infancia tardía hasta adultez
Enfermedades osteocondensantes hereditarias con aumento en la formación ósea	Prevalencia* incidencia* o casos reportados	Patrón de herencia	Localización geográfica Edad de diagnóstico	Edad de diagnóstico
Osteoesclerosis e hiperostosis con afectación de la vía del factor de crecimiento transformante β (TGF- β)				
Displasia diafisaria progresiva o enfermedad de Camurati-Engelmann	Aprox. 300 casos descritos	AD	Global	13 hasta 30 años
Osteopoikilosis	1 en 50.000 Aprox. 200 casos	AD	Europa, Asia y América	Cualquier edad
Osteoesclerosis e hiperostosis con afectación de la vía Wnt				
Enfermedad de van Buchem	< En 1'000.000 Aprox. 35 casos descritos	AR	Número mayor de casos descritos en Holanda y algunos casos aislados en Alemania, Taiwán y Colombia.	Infancia tardía hasta adultez
Esclerosteosis	Aprox. 96 casos descritos	AR	Global si bien la gran mayoría corresponde a comunidades afrikáner en Sudáfrica.	Neonatal o infancia temprana
Hiperostosis endosteal tipo Worth	Descritas en < 10 familias	AD	Europa, Asia, América y Oceanía	Adolescencia

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Palagano E, Menale C, Sobacchi C, Villa A. Genetics of Osteopetrosis. *Curr Osteoporos Rep*. 2018;16(1):13-25.
2. NORD (National Organization for Rare Disorders). Osteopetrosis [Internet]. 2018. Available from: <https://rarediseases.org/rare-diseases/osteopetrosis/>
3. Savarirayan R, Stark Z. Orphanet: Osteopetrosis and related disorders [Internet]. Orpha.net. 2012. Available from: <https://www.orpha.net/>
4. Sobacchi C, Frattini A, Orchard P, Porras O, Tezcan I, Andolina M, et al. The mutational spectrum of human malignant autosomal recessive osteopetrosis. *Hum Mol Genet*. 2001;10(17):1767-73.
5. Loría-Cortés R, Quesada-Calvo E, Cordero-Chaverri C. Osteopetrosis in children: A report of 26 cases. *J Pediatr*. 1977;91(1):43-7.
6. Souraty N, Noun P, Djambas-Khayat C, Chouery E, Pangrazio A, Villa A, et al. Molecular study of six families originating from the Middle East and presenting with autosomal recessive osteopetrosis. *Eur J Med Genet*. 2007;50(3):188-99.
7. al-Rasheed SA, al-Mohrij O, al-Jurayyan N, et al. Osteopetrosis in children. *Int J Clin Pract*. 1998;52(1):15-18.
8. Abdel-Al YK, Shabani IS, Lubani MM, et al. Autosomal recessive osteopetrosis in Arab children. *Ann Trop Paediatr*. 1994;14(1):59-64.
9. Morovvati S, Amirpour Amraii S, Zahed Shekar Abi H, Shahbazi N, Ranjbar R. Osteopetrosis; a report of two Iranian patients with autosomal recessive inheritance pattern. *Int J Mol Cell Med*. 2012;1(3):173-177.
10. Khan MA, Ullah A, Naeem M. Whole exome sequencing identified two novel homozygous missense variants in the same codon of CLCN7 underlying autosomal recessive infantile malignant osteopetrosis in a Pakistani family. *Mol Biol Rep*. 2018;45(4):565-570.
11. Bliznetz EA, Tverskaya SM, Zinchenko RA, Abrukova AV, Savaskina EN, Nikulin MV, et al. Genetic analysis of autosomal recessive osteopetrosis in Chuvashiya: the unique splice site mutation in TCIRG1 gene spread by the founder effect. *Eur J Hum Genet*. 2009;17(5):664-72.
12. Enell H, Pehrson M. Studies on osteopetrosis. 1. Clinical report of three cases with genetic considerations. *Acta Paediatr*. 1958;47(3):279-287.
13. Pangrazio A, Fasth A, Sbardellati A, et al. SNX10 mutations define a subgroup of human autosomal recessive osteopetrosis with variable clinical severity. *J Bone Miner Res*. 2013;28(5):1041-1049.
14. Stattin E-L, Henning P, Klar J, McDermott E, Stecksén-Blicks C, Sandström P-E, et al. SNX10 gene mutation leading to osteopetrosis with dysfunctional osteoclasts. *Sci Rep*. 2017;7(1):3012.
15. Cao W, Wei W, Wu Q. Ophthalmic phenotype of TCIRG1 gene mutations in Chinese infantile malignant osteopetrosis. *BMJ Open Ophthalmol*. 2018;3(1):e000180.
16. Zhang XY, He JW, Fu WZ, Wang C, Zhang ZL. Novel mutations of TCIRG1 cause a malignant and mild phenotype of autosomal recessive osteopetrosis (ARO) in four Chinese families. *Acta Pharmacol Sin*. 2017;38(11):1456-1465.
17. Yuan P, Yue Z, Sun L, et al. Novel mutation of TCIRG1 and clinical pictures of two infantile malignant osteopetrosis patients. *J Bone Miner Metab*. 2011;29(2):251-256.

-
- 18.** Susani L, Pangrazio A, Sobacchi C, et al. TCIRG1-dependent recessive osteopetrosis: mutation analysis, functional identification of the splicing defects, and in vitro rescue by U1 snRNA. *Hum Mutat.* 2004;24(3):225-235.
- 19.** Campos-Xavier AB, Saraiva JM, Ribeiro LM, Munnich A, Cormier-Daire V. Chloride channel 7 (CLCN7) gene mutations in intermediate autosomal recessive osteopetrosis. *Hum Genet.* 2003;112(2):186-189.
- 20.** Anderson SL, Jallas C, Fedick A, et al. A founder mutation in the TCIRG1 gene causes osteopetrosis in the Ashkenazi Jewish population. *Clin Genet.* 2015;88(1):74-79.
- 21.** Aranzábal-Alegría G, Espinoza-Chiong C, Benites-Gamboa D, Aguirre-Retamozo L. Osteopetrosis maligna infantil: a propósito de un caso y revisión de la literatura. *Rev Fac Med Hum.* 2019;19(4):126-130.
- 22.** Vomero A, Tapie A, Arroyo C, Raggio V, Peluffo G, Dufort G. Osteopetrosis infantil maligna. *Rev Chil Pediatr.* 2019;90(4):443-447.
- 23.** Siddaiahgari SR, Makadia D, Shah N, Devi RR, Lingappa L. Identification of novel mutation in autosomal recessive infantile malignant Osteopetrosis. *Indian J Pediatr.* 2014;81(9):969-970.
- 24.** Mazzolari E, Forino C, Razza A, Porta F, Villa A, Notarangelo LD. A single-center experience in 20 patients with infantile malignant osteopetrosis. *Am J Hematol.* 2009;84(8):473-9.
- 25.** Pangrazio A, Caldaria ME, Lo Iacono N, et al. Autosomal recessive osteopetrosis: report of 41 novel mutations in the TCIRG1 gene and diagnostic implications. *Osteoporos Int.* 2012;23(11):2719.
- 26.** Del Fattore A, Peruzzi B, Rucci N, et al. Clinical, genetic, and cellular analysis of 49 osteopetrotic patients: implications for diagnosis and treatment. *J Med Genet.* 2006;43(4):315-25.
- 27.** Savarirayan R, Stark Z. Orphanet: Autosomal dominant osteopetrosis type I [Internet]. Orpha.net. 2010. Available from: <https://www.orpha.net/>
- 28.** Van Hul E, Gram J, Bollerslev J, Van Wesenbeeck L, Mathysen D, Andersen P et al. Localization of the Gene Causing Autosomal Dominant Osteopetrosis Type I to Chromosome 11q12-13. *J Bone Miner Res.* 2002;17(6):1111-7.
- 29.** Bollerslev J, Andersen PE Jr. Radiological, biochemical and hereditary evidence of two types of autosomal dominant osteopetrosis. *Bone.* 1988;9(1):7-13.
- 30.** Pangrazio A, Boudin E, PETERS E, Damante G, Iacono N, D'Elia A et al. Identification of the first deletion in the LRP5 gene in a patient with Autosomal Dominant Osteopetrosis type I. *Bone.* 2011;49(6):1376-80.
- 31.** Janer Subías E, de Arriba Muñoz A, García Íñiguez J, Ferrer Lozano M, Sánchez del Pozo J, Labarta Aizpún J. Osteopetrosis autosómica dominante: a propósito de 3 casos y una mutación. *An Pediatr (Barc).* 2013;79(5):319-23.
- 32.** Van Wesenbeeck L, Cleiren E, Gram J, Beals R, Bénichou O, Scopelliti D et al. Six Novel Missense Mutations in the LDL Receptor-Related Protein 5 (LRP5) Gene in Different Conditions with an Increased Bone Density. *Am J Hum Genet.* 2003;72(3):763-71.
- 33.** Bollerslev J. Osteopetrosis. A genetic and epidemiological study. *Clin Genet.* 1987;31(2):86-90.
- 34.** Salzano F. Osteopetrosis: review of dominant cases and frequency in a Brazilian state. *Acta Genet Med Gemellol (Roma).* 1961;10:353-8.
- 35.** Bénichou O, Cleiren E, Gram J, Bollerslev J, de Vernejoul M-C, Van Hul W. Mapping of Autosomal Dominant Osteopetrosis Type II (Albers-Schönberg Disease) to Chromosome 16p13.3. *Am J Hum Genet.* 2001;69(3):647-54.

- 36.** Bénichou OD, Bénichou B, Copin H, De Vernejoul MC, Van Hul W. Further evidence for genetic heterogeneity within type II autosomal dominant osteopetrosis. *J Bone Miner Res*. 2000;15(10):1900-4.
- 37.** Bénichou O, Van Hul E, Van Hul W, de Vernejoul M. Exclusion of the chromosomal 1p21 region in a large pedigree with a phenotypic variant of type II autosomal dominant osteopetrosis. *Joint Bone Spine*. 2005;72(2):123-9.
- 38.** Kang S, Kang Y, Lee J, Kim D, Lim J. A Case of Autosomal Dominant Osteopetrosis Type 2 with a CLCN7 Gene Mutation. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015;7(3):245-8.
- 39.** Zhang H, He J, Zhang H, Hu W, Fu W, Gu J et al. Identification of the CLCN7 gene mutations in two Chinese families with autosomal dominant osteopetrosis (type II). *J Bone Miner Metab*. 2009;27(4):444-51.
- 40.** Wang C, Zhang H, He JW, Gu JM, Hu WW, Hu YQ, Li M, Liu YJ, Fu WZ, Yue H, Ke YH, Zhang ZL. The virulence gene and clinical phenotypes of osteopetrosis in the Chinese population: six novel mutations of the CLCN7 gene in twelve osteopetrosis families. *J Bone Miner Metab*. 2012;30(3):338-48.
- 41.** Zheng H, Shao C, Zheng Y, et al. Two novel mutations of CLCN7 gene in Chinese families with autosomal dominant osteopetrosis (type II). *J Bone Miner Metab*. 2016;34(4):460-6.
- 42.** Pang Q, Chi Y, Zhao Z, et al. Novel mutations of CLCN7 cause autosomal dominant osteopetrosis type II (ADO-II) and intermediate autosomal recessive osteopetrosis (IARO) in Chinese patients. *Osteoporos Int*. 2016;27(3):1047-1055.
- 43.** Ladd L, Imel E, Niziolek P, Liu Z, Warden S, Liang Y et al. Radiographic imaging, densitometry and disease severity in Autosomal dominant osteopetrosis type 2. *Skeletal Radiol*. 2020;49(7):1069-1081.
- 44.** Quintana G, Fernández A, Rojas A, Calvo E, Rondón F, Sánchez A, et al. Osteomesopetrosis asociada a litiasis renal, informe de un caso. Diagnóstico diferencial de las enfermedades osteoesclerosantes axiales. *Rev Esp Enferm Metab Óseas*. 2003;12(3):61-6.
- 45.** Granados Sandoval E, Martínez J, Zepeda R, Trejo A, Sandoval C, Barrón JC. Osteopetrosis (enfermedad de Albers-Schönberg): reporte de un caso y revisión clínica. *Med Int Mex*. 2008;24(6):429-34.
- 46.** Zambrano A, Salamanca J, Ospino B. Osteopetrosis autosómica dominante tipo II (enfermedad de Albers-Schönberg). *Acta Med Colomb*. 2003;28(1):83-86.
- 47.** Turan S. Current research on pycnodysostosis. *Intractable Rare Dis Res*. 2014;3(3):91-3.
- 48.** Le Merrer M. Orphanet: Pycnodysostosis [Internet]. Orpha.net. 2008. Available from: <https://www.orpha.net>
- 49.** Xue Y, Cai T, Shi S, Wang W, Zhang Y, Mao T, et al. Clinical and animal research findings in pycnodysostosis and gene mutations of cathepsin K from 1996 to 2011. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:20.
- 50.** Gregson CL, Duncan EL. The Genetic Architecture of High Bone Mass. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:595653.
- 51.** Girbal I, Nunes T, Medeira A, Bandeira T. Pycnodysostosis with novel gene mutation and severe obstructive sleep apnoea: management of a complex case. *BMJ Case Rep*. 2013;2013:bcr2013010186.
- 52.** Naeem M, Sheikh S, Ahmad W. A mutation in CTSK gene in an autosomal recessive pycnodysostosis family of Pakistani origin. *BMC Med Genet*. 2009;10:76.

-
- 53.** Quezado R, Montenegro R, Fabiana A, Corrêa R, Montenegro R. Picnodisostose: relato de dois casos. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2003;47(1):95-101.
- 54.** Cano-Rodríguez A. Picnodisostosis familiar, reporte de un caso tras 10 años de seguimiento. *Acta Ortop Mex.* 2018;32(5):291-296.
- 55.** Rojas P, Niklitschek N, Sepúlveda M. Fracturas múltiples de huesos largos en una escolar portadora de picnodisostosis. Reporte de caso. *Arch Argent Pediatr.* 2016;114(3):e179-e183.
- 56.** Van Hul W, Boudin E, Vanhoenacker FM, Mortier G. Camurati—Engelmann Disease. *Calcif Tissue Int.* 2019;104(5):554-560.
- 57.** Chen Y, Xie W, Hu F, Chen J, Zheng H, Zhou H, et al. Clinical diagnosis and mutation analysis of a Chinese family with Camurati-Engelmann disease. *Mol Med Rep.* 2017;15(1):235—9.
- 58.** Janssens K, Vanhoenacker F, Bonduelle M, Verbruggen L, Van Maldergem L, Ralston S, et al. Camurati-Engelmann disease: review of the clinical, radiological, and molecular data of 24 families and implications for diagnosis and treatment. *J Med Genet.* 2006;43(1):1-11.
- 59.** Park S-J, Yoon CS, Park H-W, Choi JR, Chung JS, Lee K-A. The first Korean case of Camurati-Engelmann disease (progressive diaphyseal dysplasia) confirmed by TGFB1 gene mutation analysis. *J Korean Med Sci.* 2008;23(4):725-8.
- 60.** Mwasamwaja Mkwizu EW, Shao ER, Kalambo CF, Lyaruu I, Hamel BC. Camurati-Engelmann disease: a case report from sub-Saharan Africa. *Oxf Med Case Reports.* 2018;2018(10):omy036.
- 61.** Jiajue R, Wu B, Jiang Y, Wang O, Li M, Xing X, et al. Mild Camurati-Engelmann disease presenting with exophthalmos as the first and only manifestation: A case report. *Mol Med Rep.* 2017;15(3):1413-1418.
- 62.** Abdulla MC. Camurati-Engelmann Disease with Good Treatment Response to Losartan. *Indian J Nucl Med.* 2018;33(2):166-168.
- 63.** Simsek-Kiper PO, Dikoglu E, Campos-Xavier B, et al. Positive effects of an angiotensin II type 1 receptor antagonist in Camurati-Engelmann disease; a single case observation. *Am J Med Genet A.* 2014;164A(10):2667-71.
- 64.** Wallace S, Wilcox W. Camurati-Engelmann Disease [Internet]. *GeneReviews.* 2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1156/>
- 65.** NORD (National Organization for Rare Disorders). Camurati-Engelmann Disease [Internet]. 2017. Available from: <https://rarediseases.org/rare-diseases/camurati-engelmann-disease/>
- 66.** Martínez de Santelices A, León R, Rodríguez T. Síndrome Camurati-Engelmann: Presentación de un caso. *Rev Cubana Med Gen Integr.* 1995;11(4):363-366.
- 67.** Fonte A, Gonçalves C, Catalan J, Justino R. Doença de Camurati-Engelmann: relato de caso com acometimento ósseo grave. *Radiol Bras.* 2005;38(6):471-472.
- 68.** Salman NJ, Pimenta E Souza D, Kuriki E, Sant'Ana E. A patient with Camurati-Engelmann disease presenting bilateral TMJ ankylosis: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2020;74:144-147.
- 69.** Restrepo JP, Molina M del P. Enfermedad de Camurati-Engelmann: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Colomb Reumatol.* 2016;23(2):130-134.
- 70.** Lüke U, von Ditzfurth B, Dumont C. Osteopoi-kilosis—incidental finding in the emergency department. *Dtsch Arztebl Int.* 2019;116:662.
- 71.** Gargantilla P, Pintor E, Herreros B. Osteopoi-chylosis: An incidental radiological finding. *Reumatol Clin.* 2010;6(3):182-3.

- 72.** Jain A, Selvam P, Atwal H, Atwal PS. A Report of a Novel Pathogenic Variant in a Family with Buschke-Ollendorff Syndrome. *J Pediatr Genet.* 2020;9(1):63—5.
- 73.** Ogonnaya A, Middleton B, Tiffany C, Ho C. Osteopoikilosis. *Lancet.* 2014;383(9911):e4.
- 74.** 39. Madeira N, Ganhão S, Ferreira RM, Duarte AC, Freitas R, Miranda LC. Osteopoikilosis: case series from Portuguese Rheumatology Centers. *Acta Reumatol Port.* 2019;44(3):234-239.
- 75.** Hellemans J, Preobrazhenska O, Willaert A, Debeer P, Verdonk PCM, Costa T, et al. Loss-of-function mutations in LEMD3 result in osteopoikilosis, Buschke-Ollendorff syndrome and melorheostosis. *Nat Genet.* 2004;36(11):1213—8.
- 76.** Baasanjav S, Jamsheer A, Kolanczyk M, Horn D, Latos T, Hoffmann K, et al. Osteopoikilosis and multiple exostoses caused by novel mutations in LEMD3 and EXT1 genes respectively—coincidence within one family. *BMC Med Genet.* 2010;11:110.
- 77.** Zhang Q, Mo ZH, Dong CS, Yang F, Xie YH, Jin P. Identification of a novel LEMD3 Y871X mutation in a three-generation family with osteopoikilosis and review of the literature. *J Endocrinol Invest.* 2016;39(6):679-85.
- 78.** Abed AH, Mashrah HT, Almahdaly AM, Shaheen M. A Rare Case of Melorheostosis in the Hand of a Saudi Woman. *Cureus.* 2020;12(7):e8877.
- 79.** Yoo IY, Song JS, Ki CS, Kim JW, Cha HS, Min YK. Novel 4-bp Intronic Deletion (c.1560+5_1560+-8del) in LEMD3 in a Korean Patient with Osteopoikilosis. *Ann Lab Med.* 2017;37(6):540—3.
- 80.** Quezada-Chavarría G, Quezada-Cuevas S, Ramírez-Serrallonga R. Osteopoikilosis: Informe de un caso. *Gac Méd Méx.* 2004;140(6):633-633.
- 81.** Guerra M, Gutiérrez L, Vergara V, East F. Osteopoikilia: caso clínico. *Rev Méd Chile.* 1995;123(2):196-9.
- 82.** Vedoya S, Garabano G, Gómez G, del Sel H. Osteopoikilia: Presentación de dos casos. *Rev Asoc Argent Ortop Traumatol.* 2012;77(1):66-69.
- 83.** Pérez Betancourt D, Pérez de Alejo Rodríguez M, Calero Rojas D. Osteopoikilia. Presentación de dos casos. *Acta Méd Cent.* 2016;10(2).
- 84.** Pizzol N, Pizzol M. Osteopoikilose: relato de caso. *Rev Bras Ortop.* 2002;37(10):465-8.
- 85.** Aragón-Joya YA, Quintero O. Osteopoikilosis como hallazgo incidental. *Imagen Diagn.* 2011;2(2):67-70.
- 86.** García E, Castillo A. Osteopoikilosis y síndrome de Buschke-Ollendorff: Reporte de caso y revisión de la literatura. *Rev Univ Ind Santander Salud.* 2011;43(3):321-326.
- 87.** Orphanet: Hiperostosis cortical generalizada [Internet]. Orpha.net. Available from: <https://www.orpha.net/>
- 88.** van Egmond M, Dijkers F, Boot A, van Lierop A, Papapoulos S, Brouwer O. A rare cause of facial nerve palsy in children; hyperostosis corticalis generalisata (Van Buchem disease). Three new pediatric cases and a literature review. *Eur J Paediatr Neurol.* 2012;16(6):740-3.
- 89.** van Buchem FS, Prick JJ, Jaspar HH. Hyperostosis corticalis generalisata familiaris (van Buchem's disease). Amsterdam: Excerpta Medica; 1962.
- 90.** Van Hul W, Balemans W, Van Hul E, Dijkers FG, Obee H, Stokroos RJ et al. Van Buchem Disease (Hyperostosis Corticalis Generalisata) Maps to Chromosome 17q12-q21. *Am J Hum Genet.* 1998;62(2):391-9.
- 91.** Cook JV, Phelps PD, Chandy J. Van Buchem's disease with classical radiological features and appearances on cranial computed tomography. *Br J Radiol.* 1989;62(733):73-7.

-
- 92.** Dixon JM, Cull RE, Gamble P. Two cases of van Buchem's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1982;45:913-918.
- 93.** Miguez AM, Esteban BM, Ramallo VG, Quiñones JM, Hernandez JA, Lafuente J, Albarran AJ. Silla turca vacía parcial en la enfermedad de van Buchem. *Med Clin (Barc)*. 1986;87:719-721.
- 94.** Lopez AG, Piñero ML, Varo FM. Hiperostosis cortical generalizada (Van Buchem). *Rev Clin Esp*. 1985;177:293-294.
- 95.** Fryns JP, Van den Berghe H. Facial paralysis at the age of 2 months as a first clinical sign of van Buchem disease (endosteal hyperostosis). *Eur J Pediatr*. 1988;147(1):99-100.
- 96.** Bettini R, Sessa V, Mingardi R, Molinari A, Anzani P, Vezzetti V. Iperostosi endostale a trasmissione recessiva (malattia di Van Buchem). Segnalazione di un caso. *Recenti Prog Med*. 1991;82(6):326-9.
- 97.** Wengenroth M, Vasvari G, Federspil PA, Mair J, Schneider P, Stippich C. Case 150: Van Buchem disease (hyperostosis corticalis generalisata). *Radiology*. 2009;253(1):272-6.
- 98.** Hsu S-F, Lin C-C. Van Buchem disease: First case report in Taiwan. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(45):e13136.
- 99.** Bejarano Jaramillo L, Duque M, Peñaranda-Parada E, Quintana G, Rondón F, et al. Enfermedades osteocondensantes con compromiso de huesos largos: presentación de dos casos y revisión de la literatura. *Rev Colomb Reumatol*. 2006;13(4):307-316.
- 100.** Iglesias A, Hernández-Cassis C, Cueto J, Chichilla A, Velasco O, Mercado J, et al. Hiperostosis cortical generalizada. Presentación de cuatro casos. Descripción de una nueva variante. *Salud Uninorte*. 1988;4-5:181-196.
- 101.** Balemans W, Van Den Ende J, Freire Paes-Alves A, Dikkers FG, Willems PJ, Vanhoenacker F, et al. Localization of the gene for sclerosteosis to the van Buchem disease-gene region on chromosome 17q12-q21. *Am J Hum Genet*. 1999;64(6):1661—9.
- 102.** Harzt P. OMIM Entry # 239100 - VAN BUCHEM DISEASE; VBCH [Internet]. Omim.org. 2018. Available from: <https://www.omim.org/entry/239100>
- 103.** Beighton P, Hamersma H. Sclerosteosis in South Africa. *S Afr Med J*. 1979;55(20):783-8.
- 104.** van Lierop A, Appelman-Dijkstra N, Papapoulos S. Sclerostin deficiency in humans. *Bone*. 2017;96:154-162.
- 105.** Orphanet: Endosteal hyperostosis, Worth type [Internet]. Orpha.net. 2009. Available from: <https://www.orpha.net/>
- 106.** Worth HM, Wollin DG. Hyperostosis corticalis generalisata congenita. *J Can Assoc Radiol*. 1966;17:67-74.
- 107.** Perez-Vicente JA, Rodriguez de Castro E, Lafuente J, Mateo MM, Giménez-Roldán S. Autosomal dominant endosteal hyperostosis. Report of a Spanish family with neurological involvement. *Clin Genet*. 1987;31(3):161-9.
- 108.** Thompson KS, Owosho AA. Worth syndrome "mandibular osteosclerosis" as an incidental finding: a report of 2 cases. *Dentomaxillofac Radiol*. 2018;47(8):20180171.
- 109.** Merenzon MA, Dorman MA, Zuliani Sampaolesi P, Seoane PA, Latorre F, Seoane ER. Case Report of Worth Syndrome and Chiari I Malformation: Unusual Association and Surgical Treatment. *World Neurosurg*. 2018;115:225-8.
- 110.** Irie T, Takahashi M, Kaneko M. Case report 546: Endosteal hyperostosis (Worth type). *Skeletal Radiol*. 1989;18(4):310-3.

- 111.** Adès LC, Morris LL, Burns R, Haan EA. Neurological involvement in Worth type endosteal hyperostosis: report of a family. *Am J Med Genet.* 1994;51(1):46-50.

ENFERMEDADES ÓSEAS ESCLEROSANTES CON COMPROMISO CRANEAL

Enrique Osorio Fonseca, Juan Pablo Leal Isaza, Andres F. Salazar Abadía.¹

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades óseas esclerosantes, también conocidas como displasias óseas hiperostóticas u osteocondensantes, constituyen un conjunto heterogéneo de afecciones caracterizadas por un aumento anómalo de la densidad ósea y/o del grosor cortical, que en algunos casos afecta de modo preferente los huesos craneales (calvaria, base del cráneo) y los huesos faciales. En este contexto, el término compromiso craneal se define como la implicación de estructuras óseas craneales que conduce a alteraciones funcionales o anatómicas, tales como estenosis de forámenes, compresión de nervios craneales, aumento de la presión intracraneal o deformidad craneofacial. Este compromiso adquiere relevancia cuando la afección ósea no sólo es local, sino que impacta el complejo craneofacial o la base del cráneo y puede generar manifestaciones neurológicas (por ejemplo, cefalea, hipoacusia, parálisis de nervios craneales).

A pesar de su rareza y del subdiagnóstico que las caracteriza, las enfermedades esclerosantes con compromiso craneal revisten un interés clínico particular por su potencial de producir síntomas neurológicos significativos siendo la cefalea una de las principales sintomatologías presentadas con el compromiso craneal de este tipo de enfermedades. Es por lo anterior importante mencionar que asimismo la cefalea constituye una de las principales causas de consulta neurológica y uno de los motivos de atención médica más frecuentes en los servicios de urgencias.

Además, representa una de las causas más relevantes de discapacidad y de ausentismo escolar y laboral a nivel mundial. Para determinar su etiología, dada su amplia variabilidad clínica, es indispensable una descripción minuciosa de sus características, como lo son el tipo y temporalidad del dolor, factores desencadenantes, pródromos, síntomas asociados y antecedentes personales, lo que permite establecer un diagnóstico diferencial adecuado y, en consecuencia, una clasificación precisa. De acuerdo con esta, las cefaleas se agrupan en dos grandes

categorías: primarias y secundarias¹. Las cefaleas primarias son aquellas en las que no se identifica una afección médica subyacente que explique el cuadro clínico. En contraste, las cefaleas secundarias, cuya prevalencia se estima entre el 6 y el 33%, son menos comunes^{1,2} y obedecen a causas estructurales, metabólicas, infecciosas, inflamatorias, vasculares o neoplásicas, entre otras^{1,2,3}.

Dentro de este grupo heterogéneo, se incluyen aquellas cefaleas secundarias asociadas a enfermedades óseas esclerosantes u osteocondensantes. No obstante, constituyen una causa excepcionalmente infrecuente de cefalea secundaria, y la literatura médica actual no dispone de datos epidemiológicos precisos que permitan establecer su prevalencia como etiología de este síntoma tan frecuentemente enfrentado en la práctica clínica⁵. Es por lo anterior que es indispensable conocer las características clínicas de este grupo de enfermedades de forma que sea posible su pronta identificación y adecuada orientación terapéutica.

ESCLEROSTEOSIS

INTRODUCCIÓN

La esclerosteosis es una displasia ósea esclerosante rara de origen autosómico recesivo caracterizada por una formación ósea excesiva y progresiva, especialmente marcada en el cráneo y la mandíbula, así como por la presencia característica de sindactilia congénita, que suele comprometer los segundos y terceros dedos de las manos^{6,7}. Esta entidad pertenece al espectro de las enfermedades osteocondensantes hereditarias y representa una de las formas más graves de alteración del metabolismo óseo mediado por una pérdida de la función del gen *SOST*, que codifica para la esclerostina, un inhibidor clave de la vía de señalización Wnt en la formación ósea. Dentro del mismo espectro se encuentra otra patología asociada que corresponde a una forma más leve de displasia ósea siendo esta la enfermedad de Van Buchem. Desde el punto de vista clínico, los individuos afectados con esclerosteosis pueden

presentarse físicamente normales al nacimiento, con excepción de la sindactilia, la cual se presenta en más del 60% de los casos ⁶. Los signos esqueléticos se manifiestan en la infancia temprana y progresan durante la vida adulta, generando deformidades craneofaciales como prominencia frontal y crecimiento mandibular excesivo casi universales como puede observarse en la **Figura 1A** y **B** ^{6,7}. El engrosamiento craneal como se observa en la **figura 2B** ⁸ ocasiona estrechamiento de los forámenes del cráneo, predisponiendo a cefalea crónica, hipertensión intracraneal potencialmente letal y síndromes de atrapamiento de nervios craneales que con mayor frecuencia comprometen el VII par craneal (nervio facial) con otros síndromes de atrapamiento siendo menos comunes como la pérdida visual por compromiso del II par craneal (nervio óptico), V par craneal (nervio trigémino) causando neuralgia o anosmia, VIII par (vestibuloclear) conduciendo a hipoacusia neurosensorial.



Figura 1A. *Facies características del paciente con esclerosteosis donde se observa el crecimiento mandibular exagerado y asimétrico B. Nótese la proptosis y la distorsión mandibular*

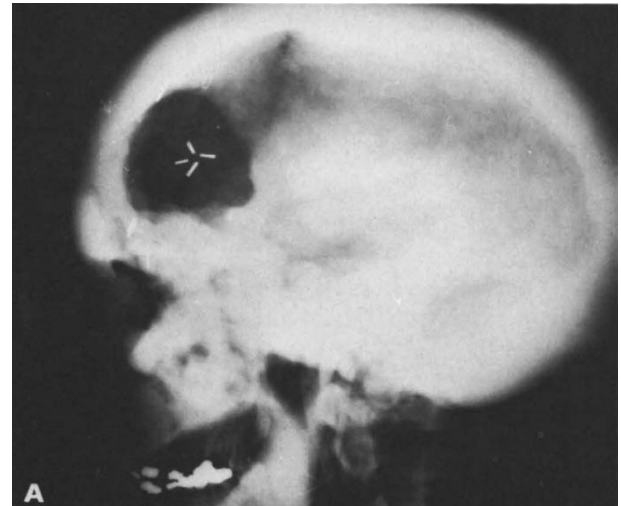


Figura 2A. *Radiografía de cráneo lateral con evidente hiperostosis y esclerosis. Nótese el defecto radiopaco frontal correspondiente a una craneotomía previa.*

EPIDEMIOLOGÍA

La esclerosteosis es una enfermedad extremadamente infrecuente, con menos de un centenar de casos descritos en la literatura médica internacional ⁶. Su prevalencia es más elevada en poblaciones con alto grado de consanguinidad, particularmente en la comunidad Afrikáner de Sudáfrica con una frecuencia portadora estimada de 1:100 y una prevalencia de aproximadamente 1:60.000 y regiones del norte de Europa. No presenta predilección por sexo, y los síntomas suelen iniciar en la niñez con progresión gradual a lo largo de la vida. La esperanza de vida promedio se estima en alrededor de 33 años, aunque se han documentado casos de supervivencia hasta edades avanzadas ⁶.

FISIOPATOLOGÍA

La enfermedad es causada por mutaciones de pérdida de función en el gen *SOST* localizado en el cromosoma 17q21.31 y responsable de codificar esclerostina, una glicoproteína secretada por los osteocitos que actúa como inhibidor de la vía Wnt/ β -catenina, reguladora crítica de la formación ósea ⁹⁻¹². La esclerostina actúa como un inhibidor fisiológico de la formación ósea al unirse a los correceptores *LRP5* y *LRP6* de la vía Wnt canónica, impidiendo así la activación de esta ruta crucial para la osteogénesis. En la esclerosteosis, las variantes patogénicas en *SOST* (generalmente en homocigosis) conducen a una ausencia o disfunción de la esclerostina, lo que resulta en una hiperactiva-

ción desinhibida de la vía Wnt que conduce a una activación osteoblástica desregulada y un incremento marcado en la masa y densidad ósea ⁹. En consecuencia, los cambios óseos se traducen en mayor densidad, grosor y menor elasticidad, afectando principalmente el cráneo y la mandíbula. Este crecimiento excesivo reduce el volumen intracraneal, estrecha los canales neurovasculares y provoca compresión de estructuras nerviosas (pares craneales I, II, V, VII, VIII) y aumento de la presión intracraneal ¹³. A nivel bioquímico, los pacientes presentan niveles indetectables de esclerostina y una elevación significativa de marcadores de formación ósea como el procolágeno tipo I N-terminal (P1NP) ¹¹. Los portadores heterocigotos, por su parte, muestran niveles intermedios de esclerostina y una densidad mineral ósea aumentada, sin desarrollar manifestaciones clínicas ¹¹.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de esclerosteosis se fundamenta en la correlación clínica, radiológica y genética. Ante una sospecha clínica fuerte con hallazgos clínicos y radiográficos típicos deben realizarse pruebas genéticas que de documentar variantes patogénicas bialélicas en *SOST* (en individuos con esclerosis relacionada con *SOST*) o una delección bialélica de 52-kb downstream de *SOST* (en individuos con la enfermedad de van Buchem) confirma el diagnóstico. Clínicamente, se identifica la presencia de sindactilia congénita en alrededor del 66% de los individuos afectados (comúnmente afectando segundo y tercer dedo de la mano), crecimiento progresivo del cráneo

y mandíbula en hasta un 90% con distorsión facial conduciendo a proptosis o hipertelorismo ⁶. Adicionalmente, los pacientes pueden cursar con cefalea crónica en relación con la enfermedad o asociada a hipertensión intracraneal por estrechez de la bóveda misma que se ha reportado en el 71% de los afectados. No siendo menos común y siendo una de las manifestaciones más características de la enfermedad, pueden haber signos de atrapamiento de nervios craneales: parálisis facial (VII) recurrente en el 93% de los individuos, hipoacusia neurosensorial (VIII) en hasta un 94%, pérdida visual (II), neuralgia trigeminal o anosmia (V y I) ^{6,14}. En la exploración física, puede observarse talla alta, engrosamiento mandibular, prominencia frontal y ocasionalmente, alteraciones ungueales ⁶. El diagnóstico molecular mediante secuenciación del gen *SOST* confirma la mutación causal y permite distinguirla de otras displasias esclerosantes como la enfermedad de van Buchem, de curso más leve y sin sindactilia ¹⁵.

CARACTERÍSTICAS IMAGENOLÓGICAS

La esclerosteosis demuestra un patrón imagenológico distintivo observándose en la radiografía y tomografía computarizada una esclerosis ósea difusa y generalizada, con predominio en el cráneo y la mandíbula ^{6,8,16}. Los huesos se observan marcadamente engrosados y densos lo que en etapas avanzadas de la platibasia y la impresión basilar pueden condicionar a compresión del tronco encefálico y elevar el riesgo de herniación.

Características imagenológicas
Engrosamiento de la bóveda y base del cráneo.
Aumento de densidad de la mandíbula, a menudo asociado con hiperostosis alveolar.
Crecimiento óseo exagerado del hueso temporal y occipital, predisponiendo a compresión del nervio facial y auditivo.
Obliteración parcial de senos paranasales y estrechamiento de forámenes craneales.

Figura 3. Características imagenológicas de la esclerosteosis

Las imágenes de alta resolución como lo son la tomografía axial computarizada son esenciales para valorar el grado de afectación craneal y planificar intervenciones quirúrgicas cuando existe hipertensión intracraneal o compromiso neurológico.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento curativo para la esclerosteosis. El manejo es principalmente sintomático y preventivo, orientado a evitar las complicaciones neurológicas y craneofaciales. Asimismo el manejo médico brindado en la enfermedad debe ser orienta

do según la presentación clínica de la misma siendo en su mayoría de requerimiento quirúrgico. La craneotomía descompresiva puede ser necesaria en casos de hipertensión intracraneal o compresión del tronco encefálico. Sin embargo, las intervenciones presentan alta morbilidad y riesgo de complicaciones perioperatorias ^{6,15}. En cuanto a manejo médico, se han explorado terapias dirigidas a la vía Wnt, incluyendo moduladores del sistema esclerostina-osteoprotegerina, aunque sin resultados concluyentes. El seguimiento

multidisciplinario (neurología, neurocirugía, otorrinolaringología, genética clínica) es fundamental y la consejería genética es esencial en familias con antecedentes de la enfermedad, dado el patrón de herencia de la misma ^{6,15}. El pronóstico depende del grado de compromiso craneal; los casos severos pueden evolucionar hacia hipertensión intracraneal refractaria y muerte súbita por herniación del tronco cerebral. En formas más leves, los síntomas tienden a estabilizarse hacia la tercera década de la vida ⁶.

Manifestación	Tratamiento
<i>Pérdida auditiva</i>	• Ayudas auditivas • Cirugía de oído medio para hipoacusia conductiva • Implante coclear si obliteración del canal auricular o daño del nervio VIII
<i>Atrapamiento de nervios craneales</i>	Descompresión quirúrgica
<i>Crecimiento mandibular</i>	Reducción quirúrgica
<i>Proptosis</i>	Descompresión orbitaria
<i>Hipertensión intracraneal</i>	• Craneotomía descompresiva • Derivación ventricular
<i>Sindactilia</i>	Corrección quirúrgica (edad temprana para mejores desenlaces cosméticos y funcionales)

Figura 4. Alternativas de manejo según manifestación clínica

SÍNDROME DE CAMURATI-ENGELMAN
(DISPLASIA CRANEODIAFISARIA)

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Camurati-Engelmann (CED) es una displasia ósea esclerosante rara de herencia autosómica dominante, caracterizada por un engrosamiento cortical progresivo de los huesos largos y del cráneo. Su base genética reside en mutaciones activadoras del gen *TGFB1*, que codifica el factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF-β1), un regulador fundamental del remodelado óseo y del equilibrio entre la resorción y la formación ósea ^{17,18}. El compromiso craneal, aunque menos frecuente que el de los huesos largos, reviste gran relevancia clínica debido a su potencial para provocar hiperostosis craneal, estenosis de forámenes y compresión de nervios craneales, generando síntomas como cefalea, pérdida auditiva neurosensorial, parálisis facial y

otras neuropatías compresivas.

EPIDEMIOLOGÍA

La CED es una enfermedad extremadamente infrecuente, con menos de 300 casos reportados en la literatura médica mundial ¹⁸. Afecta por igual a hombres y mujeres, aunque algunas series sugieren una ligera predominancia por el sexo femenino ¹⁹. Clínicamente suele presentarse en la infancia o adolescencia, con una edad media de inicio entre 5 y 15 años. Puede tener una variabilidad fenotípica notable y una penetrancia incompleta, incluso entre individuos que comparten la misma mutación. En las formas familiares, la severidad clínica puede variar ampliamente, desde formas leves hasta presentaciones con compromiso craneal severo y síntomas neurológicos discapacitantes.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la CED se basa en una correlación clínica, radiológica y genética. Si bien no hay guías para el diagnóstico de esta patología, los hallazgos clínicos y radiológicos son de amplia ayuda. Los pacientes suelen presentarse como sintomáticos en un 74% de los casos. Característicamente con dolor óseo (hasta en un 90% de los casos), fatigabilidad muscular y debilidad proximal que se ha reportado hasta en un 44% de los casos. El compromiso craneal si bien no es frecuente, se ha reportado hasta en un 38% de los casos manifestándose con cefalea o déficit neurológico. La atrofia del nervio óptico, glaucoma, subluxación del globo ocular, hipoacusia neurosensorial o de conducción se ha visto en alrededor del 15% de los individuos afectados ²⁰.

En los estudios de laboratorio, los marcadores de recambio óseo (fosfatasa alcalina, osteocalcina) suelen encontrarse normales o levemente elevados. La velocidad de sedimentación globular (VSG) puede estar aumentada, reflejando inflamación activa ¹⁷. El diagnóstico genético se confirma mediante la identificación de mutaciones heterocigotas en *TGFB1*, localizadas principalmente en el exón⁴ (p.R218C, p.R218H, p.Y81H), que producen una proteína TGF- β 1 más activa ¹⁸.

En cuanto a los hallazgos radiológicos, estos pueden ser variables, siendo de mayor utilidad las imágenes de radiografía convencional, la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética que permite valorar con mayor precisión el compromiso de estructuras no óseas de particular utilidad en el compromiso craneal para determinar compresión de nervios craneales y del tronco encefálico ^{20,21}.

- **Radiografía convencional:** Engrosamiento cortical bilateral y simétrico de los huesos largos (especialmente fémur, tibia y húmero), con preservación de las metáfisis. En el cráneo se observa hiperostosis difusa y aumento de la densidad ósea con obliteración de los forámenes craneales.
- **Tomografía computarizada (TC):** Engrosamiento del diploe craneal como se observa en la figura 5 22 y de la base del cráneo, con estrechamiento del conducto auditivo interno (fig. 6) ¹⁰, canal óptico y agujero magno. Permite evaluar la extensión del compromiso cortical y la posible compresión de

estructuras neurales.

- **Resonancia magnética (RM):** Hiposeñal en secuencias T1 y T2 por la esclerosis ósea, con posible realce perióstico o de tejidos blandos en casos de inflamación activa. Útil para valorar la compresión de nervios craneales y del tronco encefálico.

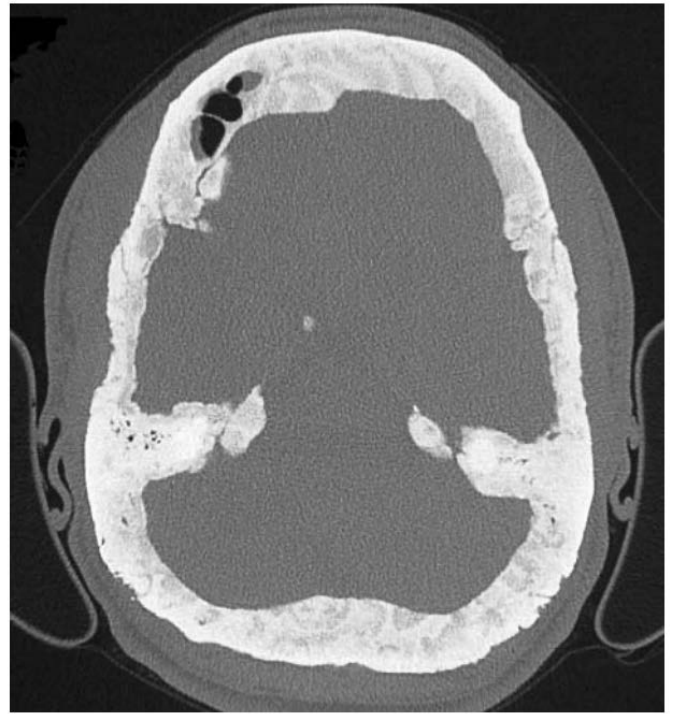


Figura 5. Tomografía axial computarizada de cráneo donde se observa esclerosis y engrosamiento difuso del cráneo con pérdida del diploe.



Figura 6. Radiografía de cráneo simple donde se observa esclerosis de la porción timpánica y petrosa del hueso temporal.

La combinación de estos hallazgos, junto con la historia familiar positiva y los datos genéticos, permite establecer el diagnóstico definitivo.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento curativo para la enfermedad de Camurati-Engelmann. El enfoque terapéutico se centra en el control de síntomas y en la modulación del exceso de actividad osteoblástica. Se ha propuesto la utilización de corticoides sistémicos, bifosfonatos e incluso terapia experimental con losartán. La cirugía descompresiva puede estar indicada en estenosis foraminal severa con compromiso de nervios craneales ²⁰. El seguimiento periódico mediante estudios de imagen (TC o RM) es esencial para detectar la progresión del compromiso craneal y prevenir secuelas neurológicas irreversibles.

DISPLASIA CRANEOMETAFISARIA

INTRODUCCIÓN

La Displasia Craneometafisaria (DCM) es una enfermedad genética rara del desarrollo óseo, caracterizada por una hiperostosis progresiva y difusa de los huesos craneofaciales y una remodelación anómala de las metáfisis de los huesos largos. Esta entidad fue descrita inicialmente por Jackson et al.

en 1954 ²³, y se distingue por su potencial para causar compresión de nervios craneales y complicaciones neurológicas graves como consecuencia del engrosamiento óseo craneal. Existen formas de herencia autosómica dominante (DCM-AD), asociada a mutaciones en el gen *ANKH*, y una forma autosómica recesiva (DCM-AR), generalmente más severa ^{11,24,25}.

EPIDEMIOLOGÍA

La DCM es una enfermedad extremadamente rara, con una prevalencia estimada de apenas unos pocos miles de casos en todo el mundo. Aproximadamente el 30% de los casos se deben a mutaciones de novo, es decir, sin antecedentes familiares previos. No se ha descrito predilección por sexo o grupo étnico ²⁴.

FISIOPATOLOGÍA

La forma autosómica dominante de la enfermedad está causada por mutaciones heterocigotas en el gen *ANKH*, localizado en el cromosoma 5p15.2. Este gen codifica una proteína transmembrana involucrada en el transporte de moléculas como el pirofosfato y el ATP al espacio extracelular. Las mutaciones patogénicas en *ANKH* resultan en un efecto de ganancia de función, que altera la regulación de la mineralización ósea y conduce a una excesiva formación y remodelación defectuosa del hueso, especialmente en el cráneo y las metáfisis de huesos largos. El resultado es una hiperostosis progresiva y esclerosis que oblitera cavidades sinusales y estrecha los forámenes craneales ²⁴⁻²⁶.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la DCM se establece mediante la integración de los hallazgos clínicos, radiológicos y de laboratorio, pudiendo confirmarse mediante pruebas genéticas. Clínicamente, se sospecha con la presencia de rasgos faciales característicos como lo son el hipertelorismo, un puente nasal ancho y una mandíbula prominente como se observa en las figura 8 y 9 ^{24,26}. La obstrucción nasal crónica y los signos de compresión de paresmcraneales, como hipoacusia o parálisis facial son característicos particularmente en casos de compromiso craneal severo en la enfermedad ²⁵. Radiológicamente, es fundamental la evidencia de hiperostosis progresiva y difusa de los huesos craneofaciales, con esclerosis de la base del cráneo, estrechamiento del foramen magnum y de los forámenes de salida de los nervios

craneales, junto con el ensanchamiento metafisario en forma de, según descripciones en la literatura, “frasco de Erlenmeyer” en los huesos largos ²⁴ como puede apreciarse en la **figura 7** ²⁶. Los estudios de laboratorio pueden revelar elevación inespecífica de la fosfatasa alcalina sérica. La identificación de una variante patogénica heterocigota en el gen *ANKH* mediante secuenciación confirma el diagnóstico en aproximadamente el 90% de los casos de la forma autosómica dominante ²⁴.



Figura 7. Radiografía de fémur comparativa donde se observa una diáfisis estrecha con engrosamiento metafisario. Presentación clásica en “frasco de Erlenmeyer” de los huesos largos

co, mandíbula y maxilar bilateral.

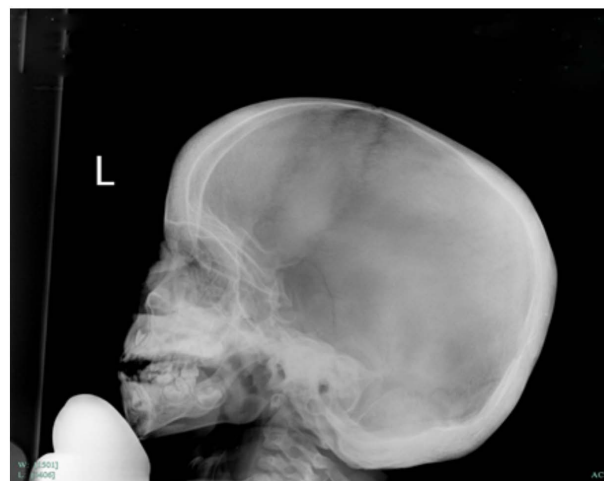


Figura 9. Obsérvese el aumento en la radiopacidad del cráneo. Indicativo de un aumento significativo en la densidad ósea del mismo en una paciente con DCM.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento curativo para la DCM. El manejo es multidisciplinario y se enfoca en aliviar síntomas y prevenir complicaciones. En caso de compresión de estructuras nerviosas la cirugía es la alternativa indicada. La remodelación facial puede ser una opción en caso de defecto cosmético significativo.

ENFERMEDAD DE PAGET - OSTÉITIS DEFORMANTE

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Paget (EP) del hueso es un trastorno focal del remodelado óseo caracterizado por un aumento y desorganización del recambio óseo. Se presenta con áreas de resorción osteoclástica excesiva seguidas de una formación ósea rápida e inmadura que con frecuencia compromete la bóveda craneana ^{27,28}. La principal causa etiológica está relacionada con alteraciones genéticas en el Sequestosome 1 (*SQSTM1*), un gen que está en la vía de señalización del factor nuclear κB (NF κB), particularmente descrito en casos severos de la enfermedad ²⁹. Cuando el proceso compromete el cráneo, puede causar hiperostosis, platibasia e invaginación basilar, con reducción del volumen endocraneal y compromiso de nervios craneales. Este compromiso puede generar cefalea, hipoacusia, alteraciones visuales y, en casos avanzados, compresión del tronco encefálico, representando una de las manifestaciones

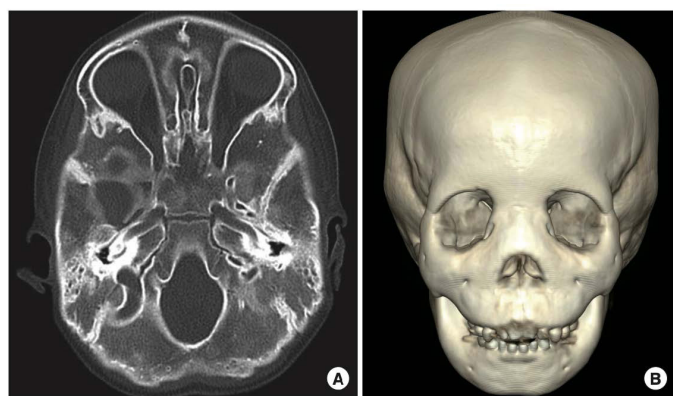


Figura 8.

(A). Tomografía de cráneo simple en corte axial donde se observa hiperostosis de la base del cráneo con disminución en la neumatización de las celdillas mastoideas

(B). Reconstrucción tridimensional donde se observa un aumento en la distancia interorbitaria y ensanchamiento del puente nasal así como hiperostosis del arco cigomático

neurológicas más severas ^{27,28}.

EPIDEMIOLOGÍA

La EP predomina en adultos mayores y es más frecuente en poblaciones de origen europeo. Su prevalencia aumenta después de los 55 años, afectando entre el 5% y 8% de los individuos de edad avanzada con hasta un 15% de los casos presentando antecedentes familiares, y mutaciones en el gen *SQSTM1* (p62), hallazgos que se relacionan con formas familiares de mayor severidad ²⁷. Pese a esto, ha sido notable en las últimas décadas ³⁰ una importante disminución de la incidencia de la enfermedad lo cual puede probablemente deberse a cambios ambientales y mejoras sanitarias. En cuanto al compromiso craneal de la enfermedad, este se observa entre el 30% y 42% de los pacientes ²⁹.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La EP puede ser asintomática hasta en un 22% de los casos con algunos presentándose como un hallazgo incidental en radiografías ²⁷. Alrededor del 30-40% de los pacientes presentan síntomas al momento del diagnóstico pero la proporción de pacientes con síntomas inespecíficos potencialmente atribuibles se ha reportado incluso en una proporción del 5-10% debido muy probablemente a ser una enfermedad subdiagnosticada. Entre los síntomas más frecuentemente experimentados se encuentran el dolor óseo (40-73%), deformidad ósea (18-21%) y fracturas (5.7-8.5%) ²⁸. El compromiso craneal se ve en el 28-42% de los casos ³¹. Una presentación avanzada de la enfermedad, cursando con un diagnóstico de osteosarcoma de novo es raramente vista en menos del 0.5% de los casos ²⁸. Clínicamente es también posible encontrar pacientes con francas deformidades óseas o calor en el área cutánea sobre el hueso afectado por aumento en el flujo sanguíneo. Adicionalmente se ha visto que el estado hiperdinámico de la enfermedad puede conducir a cardiomegalia ³².

FISIOPATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS IMAGENOLÓGICAS

La principal y primera anormalidad en la EP es un aumento en la actividad osteoclástica seguido de una formación ósea rápida compensatoria. Sin embargo, dada la rápida resorción ósea, la estructura del hueso lamelar es reemplazada por hueso reticular el cual es más susceptible a fracturas y deformidades. En la

EP, los osteoclastos son más numerosos y presentan una mayor resistencia a la apoptosis, además de una hipersensibilidad al ligando del receptor activador del factor nuclear kappa-B (RANKL), una proteína de membrana en los osteoblastos que induce su diferenciación y activación. La causa subyacente de esta regulación positiva aún no se comprende completamente, sin embargo se postula que podrían estar implicadas mutaciones en genes involucrados en la diferenciación de los osteoclastos ²⁸.

A pesar de una patogenia no del todo dilucidada, la enfermedad de Paget cursa con una secuencia de eventos radiológicamente establecida y documentada a lo largo de tres fases que pueden ser observadas en las **figuras 11A, B y C** ^{31,33}. La primera fase consiste en la expansión osteoclástica que genera lesiones líticas por actividad osteoclástica llamada también desde el punto de vista radiológico, osteoporosis circunscrita. A continuación, se produce una fase mixta que combina la resorción ósea con la formación de hueso nuevo desorganizado. Finalmente, predomina la formación ósea o fase esclerótica, lo que conlleva a un aumento difuso de la densidad ósea. De no mediar tratamiento, este crecimiento óseo excesivo puede derivar en deformidades esqueléticas, estenosis de los forámenes intracraneales y otras complicaciones como fracturas o transformación maligna ²⁸. Las imágenes de radiografía y tomografía permiten establecer el compromiso óseo mientras que la RM permite valorar compresión del tronco encefálico y estructuras neurales ^{28,31,33}. El compromiso óseo craneal puede conducir a un aumento del perímetro cefálico así como atrapamiento de los nervios craneales conduciendo a alteraciones neurológicas como lo son la hipoacusia. La progresión de la enfermedad, particularmente con el compromiso de la base craneal, puede conducir a platibasia e invaginación basilar con una proyección odontoidea >5mm por encima de la línea de McRae (entre el basion y el opisthion) como puede observarse en la **figura 10** ^{31,34}.



Figura 10. A la izquierda se aprecia una imagen de tomografía axial computarizada en corte sagital donde se observa una invaginación basilar mientras que a la derecha se puede observar la indentación basilar sobre el tallo cerebral. Odontoid= Apofisis odontoides, C1=Vértebra cervical C1, M= Bulbo raquídeo (medulla oblongata)

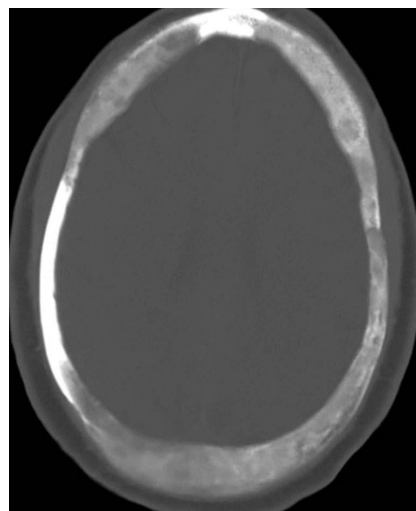


Figura 11B. Imagen de tomografía Craneal Fase Mixta. Engrosamiento trabecular, adelgazamiento cortical y engrosamiento cortical.

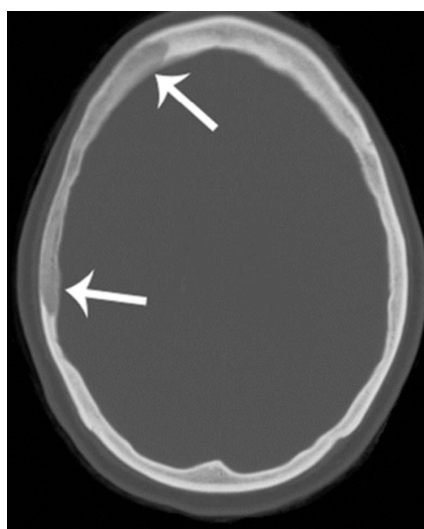
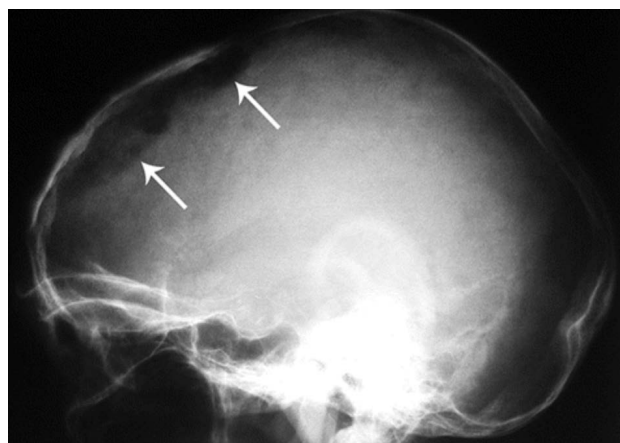


Figura 11A. Imagen de radiografía y tomografía Craneal en fase lítica.

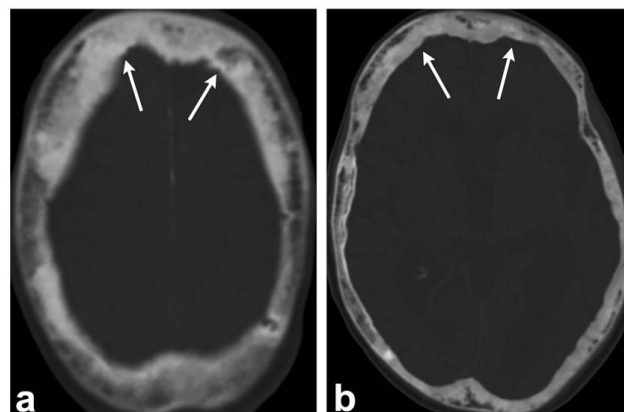


Figura 11C. (a,b) Imagen de tomografía axial computarizada de cráneo donde se observa fase blástica con engrosamiento cortical y múltiples focos escleróticos.

Fase/hallazgo	Radiografía de cráneo simple	Tomografía axial computarizada (TAC)	Resonancia magnética (RMN)
<i>Fase lítica</i>	Osteoporosis circunscrita; áreas radiolúcidas bien definidas	Erosión endóstica; pérdida cortical localizada	Hipointensidad en T1; realce con contraste (indicador de actividad)
<i>Fase mixta</i>	Patrón "algodón de lana", trabéculas gruesas e irregulares	Engrosamiento cortical y expansión diploica; obliteración de senos	Señal heterogénea en T1/T2; realce variable
<i>Fase esclerótica</i>	Aumento difuso de densidad ósea; cráneo voluminoso	Platisbasia, invaginación basilar; alta densidad ósea	Hiposeñal en T1/T2 por fibrosis y esclerosis
<i>Complicaciones craneales</i>	Deformidad ósea y asimetría	Estenosis foraminal, compresión del tronco encefálico	Compresión neural o masa extraósea; sospecha de sarcomatización

Figura 12. Tabla comparativa con las fases de la enfermedad de Paget y sus respectivos hallazgos radiológicos 31,33.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la EPB combina hallazgos clínicos, bioquímicos e imagenológicos. En laboratorio, la fosfatasa alcalina sérica (ALP) elevada con calcio y fósforo normales es el marcador más sensible de actividad 35. Sin embargo, un valor normal de ALP no descarta la enfermedad. Otros marcadores como el N-telopéptido pueden servir como marcadores de fracturas óseas 36. Adicionalmente, la hidroxiprolina en orina puede ser útil para detectar el aumento en la resorción ósea principalmente visto en etapas tardías de la enfermedad. Radiográficamente, el cráneo muestra fases lítica, mixta y esclerótica. La gammagrafía ósea permite determinar la extensión de la enfermedad, mientras que la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) son fundamentales para valorar el compromiso craneal y las complicaciones neurológicas 28.

TRATAMIENTO

El tratamiento de elección son los bifosfonatos nitrogenados, siendo el zoledronato (5 mg IV en dosis única) el más eficaz para reducir la actividad metabólica y normalizar la ALP en más del 80% de los pacientes 27,35. Se indica en presencia de dolor óseo, progresión o riesgo de complicaciones craneales. En casos de hipertensión intracraneal o compresión del tronco encefálico, puede requerirse descompresión quirúrgica. El seguimiento debe incluir la monitorización periódica de ALP y estudios de imagen cuando aparecen síntomas nuevos o progresivos 28.

OSTEOPATÍA ESTRIADA CON ESCLEROSIS CRANEAL

INTRODUCCIÓN

La osteopatía estriada con esclerosis craneal (OS-CS), también denominada síndrome de Horan-Beighton, fue descrita por primera vez en 1924 y más detalladamente caracterizada en 1978. Representa una enfermedad hereditaria poco frecuente ligada al cromosoma X, reconocida por la presencia de estriaciones metafisarias lineales combinadas con una marcada esclerosis del cráneo y la base craneal 37 que puede generar síntomas neurológicos, auditivos y visuales secundarios a la compresión de estructuras nerviosas. Aunque su curso suele ser benigno, la esclerosis craneal puede tener un impacto significativo en la calidad de vida de los individuos afectados y requiere de una vigilancia médica prolongada 37. Esta patología se caracteriza por un espectro clínico heterogéneo y hallazgos radiológicos distintivos. Estos últimos comprenden una esclerosis ósea marcada que afecta predominantemente al esqueleto axial, los huesos largos y el cráneo. Dada la importante y predominante afectación craneofacial de esta condición, clínicamente los individuos afectados usualmente cursan con hipertelorismo, prominencia facial, puente nasal deprimido, estrechez de tubo de eustaquio, cavidades timpánicas pequeñas, hipoacusia, otitis media crónica y obstrucción nasal. Sin embargo, más de la mitad de los pacientes van a cursar con un leve retraso en el neurodesarrollo así como afectación cognitiva 38.

EPIDEMIOLOGÍA

La OS-CS es una enfermedad hereditaria dominante ligada al cromosoma X, causada por mutaciones en el gen *AMER1* (*WTX/FAM123B*). Este gen codifica una proteína que actúa como regulador negativo de la vía Wnt/ β -catenina, fundamental en la diferenciación osteoblástica y el desarrollo esquelético 37. La inactivación de *AMER1* provoca una activación excesiva de la formación ósea, lo que se traduce en la aparición de hueso denso y trabeculado. La enfermedad se observa principalmente en mujeres heterocigotas, debido al fenómeno de inactivación aleatoria del cromosoma X, que origina un mosaico de células óseas normales y mutadas. La prevalencia exacta es desconocida, pero se han descrito menos de un centenar de casos en la literatura mundial.

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la OS-CS se basa en una alteración del equilibrio osteoblástico-osteoclástico. El gen *AMER1* actúa como supresor de la señalización Wnt, un sistema crucial en la diferenciación celular del osteoblasto. Cuando este gen pierde su función, la vía Wnt/ β -catenina permanece activada, lo que produce una hiperactividad osteoblástica con formación excesiva de hueso cortical 37. El compromiso craneal puede causar estrechamiento de los canales auditivos y ópticos, generando compresión de los nervios craneales VII y VIII, con pérdida auditiva y parálisis facial 38. En casos más avanzados se ha descrito afectación del nervio óptico por obliteración parcial de su canal óseo, así como alteraciones faciales debidas al crecimiento óseo desproporcionado. Estos hallazgos explican por qué la OS-CS, aunque inicialmente puede ser asintomática, evoluciona hacia un compromiso funcional relevante a nivel craneofacial 38.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la OS-CS suele realizarse durante la infancia o adolescencia, a menudo de manera incidental al practicar estudios radiológicos por otras causas. Combina criterios clínicos, radiológicos y genéticos. Clínicamente, los pacientes pueden presentar macrocefalia, deformidades craneofaciales como hueso frontal prominente, hipertelorismo y micrognatia, junto con hipoacusia conductiva o neurosensorial 37. En algunos casos se identifican alteraciones esqueléticas adicionales como escoliosis, hiperlordosis o malformaciones de huesos largos, pero el compromiso craneal sigue siendo el rasgo más característico y clínicamente distintivo. Los hallazgos radiográficos muestran un patrón diagnóstico inconfundible: estriaciones metafisarias bilaterales y simétricas en pelvis y huesos largos como se observa en la figura 9 38 asociadas a esclerosis difusa del cráneo (figura 10) 38,39. La tomografía computarizada permite una evaluación más detallada del espesor óseo y de los forámenes craneales, siendo la modalidad de elección para valorar compresión de nervios y estructuras anatómicas críticas. El diagnóstico molecular mediante secuenciación del gen *AMER1* confirma la enfermedad y la distingue de otras displasias óseas escleróticas, como la osteopetrosis o la melorreostosis. La correlación entre la mutación específica y la gravedad del compromiso craneal no está completamente establecida, pero los casos con mayor hiperostosis craneal tienden a corresponder a mutaciones que eliminan totalmente la función de la proteína WTX 37.

Modalidad	Hallazgos principales	Compromiso craneal
Radiografía simple	Estriaciones metafisarias lineales bilaterales en huesos largos y pelvis.	Engrosamiento difuso de bóveda y base craneal; esclerosis de mandíbula y maxilar; obliteración parcial de forámenes.
Tomografía axial computarizada (TAC)	Alta densidad ósea cortical y pérdida del patrón trabecular normal.	Evalúa extensión de la esclerosis facial y estrechamiento de canales ópticos y auditivos.
Resonancia magnética (RMN)	Hiposeñal en T1 y T2, correlacionada con densificación ósea.	Identifica compresión de nervios craneales y cambios del parénquima adyacente.
cografía / RM cerebral	Hallazgos inespecíficos o macrocefalia en varones afectados.	Útil para descartar anomalías del sistema nervioso central asociadas.

Figura 13. Tabla comparativa con los hallazgos imagenológicos típicos en la OS-CS según la modalidad de imagen y su utilidad para evaluar el compromiso craneal



Figura 14. Radiografía en proyección anteroposterior de la rodilla izquierda donde se observan estrías escleróticas longitudinales típicas y distintivas de la enfermedad.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento curativo para la OS-CS. El manejo se centra en un enfoque multidisciplinario y sintomático, orientado al seguimiento de las manifestaciones craneofaciales y neurosensoriales. La vigilancia audiológica y oftalmológica periódica es fundamental para detectar tempranamente signos de compresión de los nervios ópticos y auditivos. En casos seleccionados se han descrito intervenciones quirúrgicas descompresivas del canal auditivo interno o del nervio óptico, aunque su eficacia es limitada debido a la dureza del hueso y la recurrencia de la esclerosis 37.



Figura 15. Esclerosis craneal difusa con hipoplasia del seno maxilar, conducto auditivo interno estrecho, ausencia de neumatización mastoidea.

OSTEOPETROSIS CRANEAL

Introducción La osteopetrosis craneal corresponde a una manifestación de la osteopetrosis o también conocida como enfermedad de Albers-Schönberg, un grupo de enfermedades metabólicas hereditarias raras que alteran la remodelación ósea debido a una disfunción osteoclástica 40. La disfunción en la resorción ósea conduce a un engrosamiento y esclerosis de los huesos en este contexto craneales y como consecuencia una estenosis u obliteración de los forámenes por donde discurren estructuras nerviosas y vasculares así como alteración en la expansión del volumen intracraneal 41. Hoy en día se conoce que esta patología tiene dos orígenes genéticos principales. El primero siendo de origen autosómico dominante y el segundo de origen autosómico recesivo en el cual se han documentado alteraciones en más de siete genes como lo son *TCIRG1*, *CLCN7*, *OSTM1*, *PLEKHM1*, *SNX10*, *TNFSF11* y *TNFRSF11A* 40,42. La severidad y el patrón de compromiso craneal varía de acuerdo con el subtipo genético presentado siendo la osteopetrosis autosómica recesiva (maligna) la de mayor compromiso y severidad iniciando en la infancia y cursando con una rápida progresión de la enfermedad.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia global de la osteopetrosis varía según el subtipo y la población. La osteopetrosis autosómica recesiva, que incluye las formas más graves que suelen manifestarse en la lactancia, presenta una incidencia estimada de aproximadamente 1 por cada 250.000 nacimientos a nivel mundial 40,43. La osteopetrosis autosómica dominante por otro lado, que tiende a presentar un fenotipo más leve y de inicio más tardío, es más frecuente, con una incidencia de aproximadamente 1 por cada 20.000 nacimientos 43. Datos basados en la población de Turquía reportan una incidencia de 1 por cada 416.000 y una prevalencia del 0,00199% en individuos menores de 18 años, si bien estas cifras podrían reflejar variaciones regionales y diferencias en la identificación de casos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la osteopetrosis craneal se establece con la integración clínica, radiológica, hallazgos de laboratorio y análisis histomorfométrico. Las imágenes de tomografía y resonancia magnética son pilares para caracterizar la enfermedad, mostrando de forma universal esclerosis y engrosamiento óseo generalizado, con un patrón de “tres capas” en el calvario de lactantes y en casos pediátricos avanzados, una apariencia “en cabellera erizada” por expansión medular 44,45. La base del cráneo puede verse severamente afectada, con estenosis de los forámenes craneales particularmente de los canales ópticos, auditivos y del foramen magnum, lo que puede conducir a neuropatías compresivas, herniación tonsilar e hidrocefalia secundaria a la alteración en el drenaje venoso por estenosis de senos duros 44. Los cambios imagenológicos del cráneo pueden ser observados en la figura 15 44 donde adicionalmente se observa un descenso amigdalino condicionado por efecto compresivo del calvario. En su forma autosómica recesiva siendo esta la más grave, son también prevalentes la estenosis de las arterias carótida interna y vertebral, así como la hematopoyesis extramedular, mientras que en los subtipos autosómicos dominantes es posible identificar patrones distintivos: predominio de engrosamiento calvarial en el tipo I y esclerosis de la base craneal en el tipo II 45. En conjunto, la evaluación imagenológica es crucial para identificar complicaciones, guiar el manejo multidisciplinario y planificar intervenciones neuroquirúrgicas descompresivas.

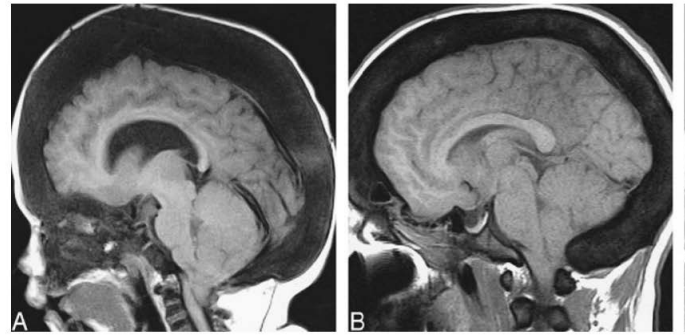


Figura 16. Imagen de resonancia magnética de cerebro donde se observa el engrosamiento craneal difuso.

(A). Corte sagital en secuencia T1W donde se aprecia ectopia tonsilar y esclerosis difusa de los huesos faciales. (B). Corte sagital en secuencia T1W donde se aprecia marcado engrosamiento hipointenso del cráneo además de ectopia tonsilar.

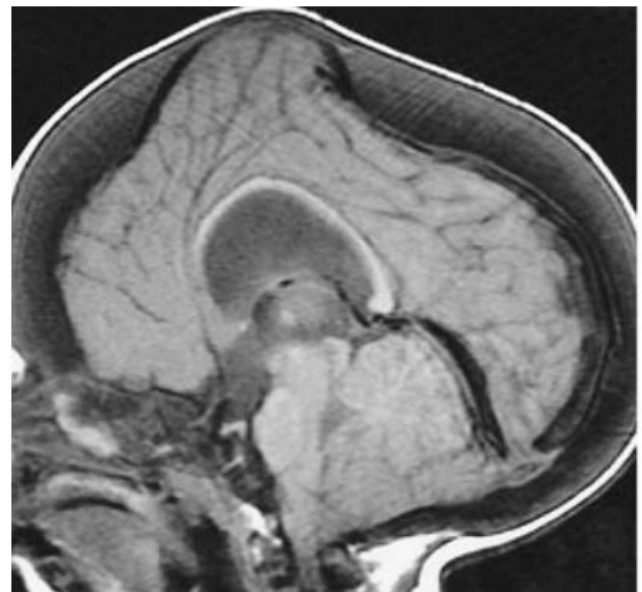


Figura 17. Imagen de resonancia magnética de cerebro en corte sagital donde además de observarse el engrosamiento craneal difuso se aprecia herniación de una porción cerebral hacia la fontanela anterior dada la disminución del volumen intracraneal 44.



Figura 18. TAC de cráneo simple con evidencia de osteopetrosis. Hueso densamente difuso conocido como patrón en “tiza blanca” 46.

TRATAMIENTO

El manejo de la osteopetrosis craneal es multidisciplinario con un enfoque principal en la monitorización y manejo de complicaciones asociadas como lo son el aumento de la presión intracraneal y compresión de estructuras nerviosas. El manejo neuroquirúrgico puede estar indicado en algunos casos con compromiso progresivo para realización de remodelación y expansión de la bóveda craneal 40,41. La realización de trasplante de células madre hematopoyéticas constituye la única terapia curativa para las formas autosómicas recesivas más complejas siendo sin embargo subóptimos los resultados sobre las manifestaciones craneales 41.

DISPLASIA FIBROSA

INTRODUCCIÓN

La displasia fibrosa (DF) también conocida como displasia fibrocartilaginosa, osteitis fibrosa y enfermedad del hueso fibroquística es una enfermedad genética benigna rara caracterizada por el reemplazo de tejido óseo normal por tejido fibroso anormal 47. Histológicamente cursa con diferentes procesos y estadios de mineralización calcificación con formación esclerótica y lítica ósea; generando la transformación, cambio de tejido óseo normal por un tejido óseo inmaduro junto con un estroma fibroso. Es usualmente debido a mutaciones activadoras postcigóticas del gen GNAS

que conduce a la sobreexpresión del proto oncogen c-fos que contribuye al desarrollo de la enfermedad y resulta en un mosaicismo somático 47,48.

El compromiso craneofacial es frecuente siendo de predominancia en hueso maxilares y mandibular con lesiones que también pueden comprometer la órbita, senos paranasales y base del cráneo. La enfermedad puede ser monostótica o poliestótica y puede también presentarse dentro de su forma poliestótica en el síndrome de McCune-Albright donde adicionalmente cursa con alteraciones endocrinológicas y hallazgos dermatológicos 47–50.

EPIDEMIOLOGÍA

La DF es una alteración genética rara con estudios que han indicado una tasa de incidencia de aproximadamente 3.6 por 1.000.000 de personas-año y una prevalencia que alcanza los 61 por cada 1.000.000 de personas en años recientes 51. Su presentación es usual en la adolescencia con un pico de incidencia entre los 11-20 años pero también pueden observarse casos en la adultez y a través de un rango etario amplio. No se ha documentado una predilección por ningún sexo 51–53

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la displasia fibrosa se establece mediante una combinación de criterios clínicos, radiológicos, en ciertos casos histopatológicos y moleculares. La presencia de lesiones óseas típicas junto a manifestaciones extra-esqueléticas como manchas cutáneas hiperpigmentadas o endocrinopatías hiperfuncionantes permite un diagnóstico clínico del síndrome de McCune-Albright (MAS). En casos de enfermedad monostótica sin características extradqueléticas, se requiere confirmación mediante biopsia y detección de mutaciones en el gen GNAS. La presentación clínica de la enfermedad es altamente variable depende de múltiples factores relacionados con el tiempo de evolución, localización y extensión de las lesiones siendo el dolor uno de los principales síntomas referidos hasta en el 50% de los pacientes. El engrosamiento y remodelación ósea con cambios en la médula ósea y con una adecuada diferenciación del resto de tejido óseo adyacente es característico de la enfermedad lo que imagenológicamente puede representarse con cambios escleróticos, líticos, quísticos o mixtos haciendo que la superficie afectada se presente con una apariencia

de mosaico como puede observarse en las figuras 19 y 20 33,54. En el caso específico del compromiso craneal, son frecuentes los síndromes neurovasculares sensitivos y/o motores asociados a compresiones foraminales o estructuras vasculares. La deformidad facial, anormalidades dentales, proptosis y la distopía ocular pueden ser manifestaciones clínicas de la enfermedad. El compromiso de la base del cráneo puede conducir a complicaciones serias como la malformación de Chiari I e invaginación basilar con tasas de prevalencia de alrededor del 6-8%. Raramente, es posible observar neumoencéfalo asociado a extensión a la fosa craneana anterior con compromiso sinusal 55,56.

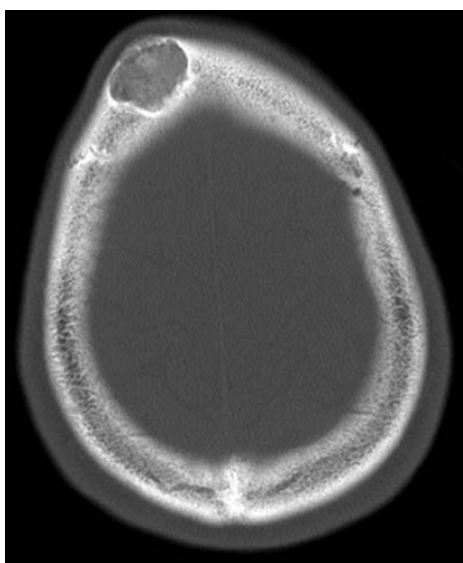


Figura 19. TAC de cráneo simple en corte axial de un paciente con evidencia de displasia fibrosa frontal derecha intradiploica con bordes escleróticos y extensión a tabla ósea externa.

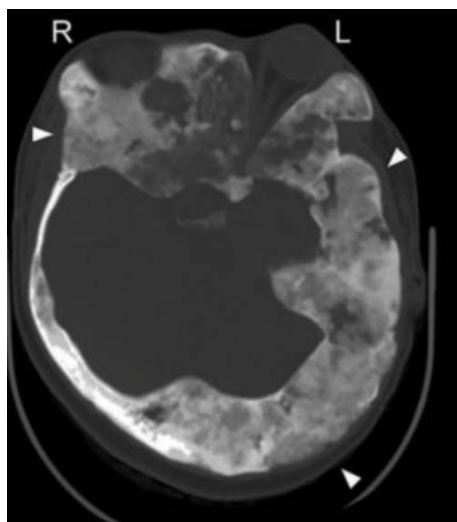


Figura 20. TAC de cráneo simple en corte axial donde se observa extenso compromiso craneal de la displasia fibrosa con enfermedad polioestótica craneofacial (flechas blancas indicadoras) en mosaico.

TRATAMIENTO

El manejo de la DF es multidisciplinario y debe individualizarse según el contexto del individuo afectado. La observación en casos asintomáticos o lesiones estables puede ser razonable con casos de enfermedad progresiva o sintomática llegando a requerir manejo médico o quirúrgico 50,55,57. El abordaje quirúrgico abarca desde un manejo conservador con corrección del defecto estético hasta resección radical de la lesión en función de la gravedad, localización y riesgo para estructuras adyacentes. La resección radical se asocia con menores tasas de recurrencia, aunque puede presentar mayores dificultades técnicas 49. En casos de compromiso del nervio óptico se prefiere la descompresión terapéutica sobre la observación. El seguimiento a largo plazo se indica para monitorizar la progresión de las lesiones, complicaciones tardías e incluso, transformación maligna de la enfermedad siendo esto un desenlace raro 49.

REFERENCIAS

1. Evlice A, Genç H, Uluduz D, et al. Secondary headache disorders in Turkey, the Middle East, Asia, and Africa: A cross-sectional, multicenter study. *Cephalalgia*. 2023;43(8):03331024231194024. doi:10.1177/03331024231194024
2. Munoz-Ceron J, Marin-Careaga V, Peña L, Mutis J, Ortiz G. Headache at the emergency room: Etiologies, diagnostic usefulness of the ICHD 3 criteria, red and green flags. Sommer C, ed. *PLOS ONE*. 2019;14(1):e0208728. doi:10.1371/journal.pone.0208728
3. Ford B, Dore M, Harris E. Outpatient Primary Care Management of Headaches: Guidelines from the VA/DoD. *Am Fam Physician*. 2021;104(3):316-320.
4. Robbins MS. Diagnosis and Management of Headache: A Review. *JAMA*. 2021;325(18):1874. doi:10.1001/jama.2021.1640

- 5.** 5. De Vernejoul MC. Sclerosing bone disorders. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22(1):71-83. doi:10.1016/j.berh.2007.12.011
- 6.** 6. Appelman-Dijkstra N, Van Lierop A, Papapoulos S. SOST-Related Sclerosing Bone Dysplasias. *Gene Reviews*. Published online January 8, 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK587318/>
- 7.** 7. Beighton P, Durr L, Hamersma H. The Clinical Features of Sclerosteosis: A Review of the Manifestations in Twenty-Five Affected Individuals. *Ann Intern Med*. 1976;84(4):393-397. doi:10.7326/0003-4819-84-4-393
- 8.** 8. Beighton P, Cremin BJ, Hamersma H. The radiology of sclerosteosis. *Br J Radiol*. 1976;49(587):934-939. doi:10.1259/0007-1285-49-587-934
- 9.** 9. Balemans W, Patel N, Ebeling M, et al. Identification of a 52 kb deletion downstream of the SOST gene in patients with van Buchem disease. *J Med Genet*. 2002;39(2):91-97. doi:10.1136/jmg.39.2.91
- 10.** 10. Bhadada SK, Sridhar S, Steenackers E, et al. Camurati-Engelmann Disease (Progressive Diaphyseal Dysplasia): Reports of an Indian Kindred. *Calcif Tissue Int*. 2014;94(2):240-247. doi:10.1007/s00223-013-9804-9
- 11.** 11. Chen J, Yuan X, Pilawski I, et al. Molecular Basis for Craniofacial Phenotypes Caused by Sclerostin Deletion. *J Dent Res*. 2021;100(3):310-317. doi:10.1177/0022034520963584
- 12.** 12. Whyte MP, Deepak Amalnath S, McAllister WH, et al. Sclerosteosis: Report of type 1 or 2 in three Indian Tamil families and literature review. *Bone*. 2018;116:321-332. doi:10.1016/j.bone.2018.07.022
- 13.** 13. Van Lierop AH, Hamdy NA, Hamersma H, et al. Patients with sclerosteosis and disease carriers: Human models of the effect of sclerostin on bone turnover. *J Bone Miner Res*. 2011;26(12):2804-2811. doi:10.1002/jbmr.474
- 14.** 14. Beighton P, Hamersma H. Sclerosteosis in South Africa. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneeskde*. 1979;55(20):783-788.
- 15.** 15. Van Lierop AH, Appelman-Dijkstra NM, Papapoulos SE. Sclerostin deficiency in humans. *Bone*. 2017;96:51-62. doi:10.1016/j.bone.2016.10.010
- 16.** 16. Hassler N, Roschger A, Gamsjaeger S, et al. Sclerostin Deficiency Is Linked to Altered Bone Composition. *J Bone Miner Res*. 2014;29(10):2144-2151. doi:10.1002/jbmr.2259
- 17.** 17. Kinoshita A, Fukumaki Y, Shirahama S, et al. TGFB1 mutations in four new families with Camurati-Engelmann disease: confirmation of independently arising LAP-domain-specific mutations. *Am J Med Genet A*. 2004;127A(1):104-107. doi:10.1002/ajmg.a.20671
- 18.** 18. Wallace SE, Wilcox WR. Camurati-Engelmann Disease. *Gene Reviews*. Published online August 31, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1156/>
- 19.** 19. Kinoshita A, Saito T, Tomita H, et al. Domain-specific mutations in TGFB1 result in Camurati-Engelmann disease. *Nat Genet*. 2000;26(1):19-20. doi:10.1038/79128
- 20.** 20. Restrepo JP, Molina MDP. Enfermedad de Camurati-Engelmann: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Colomb Reumatol*. 2016;23(3):218-222. doi:10.1016/j.rcreu.2016.03.002
- 21.** 21. Yanagihara W, Wada T, Nomura J ichi, Saura H, Kubo Y, Ogasawara K. Camurati-Engelmann disease combined with transthemoidal meningoencephalocele: illustrative case. *J Neurosurg Case Lessons*. 2022;3(9):CASE21587. doi:10.3171/CASE21587

22. Janssens K, Vanhoenacker F, Bonduelle M, et al. Camurati-Engelmann disease: review of the clinical, radiological, and molecular data of 24 families and implications for diagnosis and treatment. *J Med Genet*. 2006;43(1):1-11. doi:10.1136/jmg.2005.033522
23. Jackson WPU. METAPHYSEAL DYSPLASIA, EPIPHYSEAL DYSPLASIA, DIAPHYSEAL DYSPLASIA, AND RELATED CONDITIONS: III. Progressive Diaphyseal Dysplasia. *AMA Arch Intern Med*. 1954;94(6):902. doi:10.1001/archinte.1954.00250060036003
24. Reichenberger E, Chen IP. Autosomal Dominant Craniometaphyseal Dysplasia. *Gene Reviews*. Published online August 14, 2025. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1461/>
25. Errazti RA, Fernández de Bobadilla Pascual B. Displasia Cráneo-Metafisaria. 2002;11(3):123-124.
26. Kim SR, Han YS. Craniometaphyseal dysplasia. *Arch Plast Surg*. 2013;40(2):157-159. doi:10.5999/aps.2013.40.2.157
27. Ralston SH. Paget's Disease of Bone. *N Engl J Med*. 2013;368(7):644-650. doi:10.1056/NEJMcp1204713
28. Lombardi AF, Aihara AY, Fernandes ADRC, Cardoso FN. Imaging of Paget's Disease of Bone. *Radiol Clin North Am*. 2022;60(4):561-573. doi:10.1016/j.rcl.2022.02.005
29. Ralston SH, Langston AL, Reid IR. Pathogenesis and management of Paget's disease of bone. *The Lancet*. 2008;372(9633):155-163. doi:10.1016/S0140-6736(08)61035-1
30. Michou L, Orcel P. Has Paget's bone disease become rare? *Joint Bone Spine*. 2019;86(5):538-541. doi:10.1016/j.jbspin.2019.01.015
31. Gomez CK, Schiffman SR, Bhatt AA. Radiological review of skull lesions. *Insights Imaging*. 2018;9(5):857-882. doi:10.1007/s13244-018-0643-0
32. Arnalich F, Plaza I, Sobrino JA, et al. Cardiac size and function in Paget's disease of bone. *Int J Cardiol*. 1984;5(4):491-505. doi:10.1016/0167-5273(84)90085-8
33. Khodarahmi I, Alizai H, Chalian M, et al. Imaging Spectrum of Calvarial Abnormalities. *RadioGraphics*. 2021;41(4):1144-1163. doi:10.1148/rg.2021200198
34. Basilar impression. *Diagnostic Imaging*. <http://www.svuhradiology.ie/case-study/basilar-impression/>
35. Ralston SH, Corral-Gudino L, Cooper C, et al. Diagnosis and Management of Paget's Disease of Bone in Adults: A Clinical Guideline. *J Bone Miner Res*. 2019;34(4):579-604. doi:10.1002/jbmr.3657
36. Singer FR. The evaluation and treatment of Paget's disease of bone. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020;34(3):101506. doi:10.1016/j.berh.2020.101506
37. Gear R, Savarirayan R. Osteopatía estriada con esclerosis craneal. *Gene Reviews*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK569515/>
38. Vicente Mérida D, Rodríguez Recio FJ, Garrido Blázquez M, Pereda Rodríguez J. Osteopatía estriada con esclerosis craneal. *Radiología*. 2011;53(6):564-567. doi:10.1016/j.rx.2010.07.012
39. Fradin M, Collet C, Ract I, Odent S, Gugenbuhl P. First case of osteopathia striata with cranial sclerosis in an adult male with Klinefelter syndrome. *Joint Bone Spine*. 2017;84(1):87-90. doi:10.1016/j.jbspin.2016.04.012
40. Del Fattore A, Cappariello A, Teti A. Genetics, pathogenesis and complications of osteopetrosis. *Bone*. 2008;42(1):19-29. doi:10.1016/j.bone.2007.08.029

- 41.** 41. Stella I, Vinchon M, Guerreschi P, De Berranger E, Bouacha I. Case update on cranial osteopetrosis: which is the role of the neurosurgeon? *Childs Nerv Syst.* 2017;33(12):2181-2186. doi:10.1007/s00381-017-3553-4
- 42.** 42. Ma Y, Xu Y, Zhang Y, Duan X. Molecular Mechanisms of Craniofacial and Dental Abnormalities in Osteopetrosis. *Int J Mol Sci.* 2023;24(12):10412. doi:10.3390/ijms241210412
- 43.** 43. Whyte MP, McAlister WH, Dhiman V, Gopinathan NR, Bhadada SK. Drug-induced osteopetrosis. *Bone.* 2023;173:116788. doi:10.1016/j.bone.2023.116788
- 44.** 44. Curé JK, Key LL, Goltra DD, VanTassel P. Cranial MR imaging of osteopetrosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000;21(6):1110-1115.
- 45.** 45. Elster AD, Theros EG, Key LL, Chen MY. Cranial imaging in autosomal recessive osteopetrosis. Part I. Facial bones and calvarium. *Radiology.* 1992;183(1):129-135. doi:10.1148/radiology.183.1.1549658
- 46.** 46. Chawla S. HRCT Temporal bone pathologies: A pictorial review. Published online 2019:2499 words. doi:10.26044/ECR2019/C-3071
- 47.** 47. Tuompo S, Mäkitie RE, Nieminen MT. Craniofacial fibrous dysplasia: A review of current literature. *Bone.* 2025;192:117377. doi:10.1016/j.bone.2024.117377
- 48.** 48. Golden BM, Tucker SK, Carpenter M, et al. Integration of Clinical, Radiographic, Histologic, and Molecular Findings to Diagnose Craniofacial Fibrous Dysplasia. *J Craniofac Surg.* 2025;36(7):2287-2293. doi:10.1097/SCS.00000000000011431
- 49.** 49. Szymczuk V, Taylor J, Boyce AM. Craniofacial Fibrous Dysplasia: Clinical and Therapeutic Implications. *Curr Osteoporos Rep.* 2023;21(2):147-153. doi:10.1007/s11914-023-00779-6
- 50.** 50. Cantini JE, Vergel MF, Tapiero X, Gómez-Ortega V. Craniofacial Fibrous Dysplasia: Experience at San José Hospital, Bogotá, Colombia. *J Craniofac Surg.* 2024;35(4):1177-1180. doi:10.1097/SCS.00000000000010099
- 51.** 51. Meier ME, Vágó E, Abrahamsen B, et al. Incidence and Prevalence of Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome: A Nationwide Registry-Based Study in Denmark. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;109(6):1423-1432. doi:10.1210/clinem/dgad744
- 52.** 52. Benhamou J, Gensburger D, Messiaen C, Chapurlat R. Prognostic Factors From an Epidemiologic Evaluation of Fibrous Dysplasia of Bone in a Modern Cohort: The FRANCEDYS Study. *J Bone Miner Res.* 2016;31(12):2167-2172. doi:10.1002/jbmr.2894
- 53.** 53. MacDonald-Jankowski D. Fibrous dysplasia: a systematic review. *Dentomaxillofac Radiol.* 2009;38(4):196-215. doi:10.1259/dmfr/16645318
- 54.** 54. Lung H, Hsiao EC, Wentworth KL. Advances in Models of Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome. *Front Endocrinol.* 2020;10:925. doi:10.3389/fendo.2019.00925
- 55.** 55. Pan KS, Heiss JD, Brown SM, Collins MT, Boyce AM. Chiari I Malformation and Basilar Invagination in Fibrous Dysplasia: Prevalence, Mechanisms, and Clinical Implications. *J Bone Miner Res.* 2018;33(11):1990-1998. doi:10.1002/jbmr.3531
- 56.** 56. Piri SM, Pour-Rashidi A, Asefi H, Allahmoradi M, Moradi Tabriz H. Fibrous dysplasia of paranasal sinuses with anterior skull-base extension presenting with pneumocephalus; a case report. *Heliyon.* 2024;10(13):e33336. doi:10.1016/j.heliyon.2024.e33336
- 57.** 57. Dalle Carbonare M, Manisali M. Surgical management of syndromic versus non-syndromic craniofacial fibrous dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2022;60(9):1166-1175. doi:10.1016/j.bjoms.2022.06.002



CIRUGÍA DE LAS ENFERMEDADES OSTEOCONDENSANTES

Dr. Oswaldo LazallaVargas¹

INTRODUCCION

La osteopetrosis, conocida como enfermedad de Albers-Schönberg (quien la describió en 1904) o “enfermedad de huesos de mármol”, es una rara enfermedad hereditaria caracterizada por una densidad ósea aumentada, disminución de la reabsorción, alteración de la arquitectura, remodelación defectuosa y un hueso rígido pero frágil. Tiene una presentación clínica e histológica heterogénea. Los hallazgos histológicos varían desde una ausencia total de osteoclastos hasta un aumento de los mismos sobre una matriz con diferentes grados de mineralización. Se han reportado diferentes mutaciones y genotipos, y no es clara la relación entre el genotipo y el fenotipo de los pacientes.

El diagnóstico definitivo se basa en los hallazgos clínicos, radiográficos, biomarcadores y confirmación por mapeo genético. El estudio de esta patología promete una aproximación al conocimiento del metabolismo y la fisiología óseas.

Se han descrito varios tipos de osteopetrosis con un rango amplio de manifestaciones clínicas y diferente epidemiología:

- **Osteopetrosis maligna infantil autosómica recesiva (OMIAR):**

Tiene una sobrevida del 30% a los 6 años de vida. Se encuentra anemia mieloaplásica y hepatoesplenomegalia por crecimiento óseo en el espacio medular y eritropoyesis extravascular. Se presenta sangrado, además de susceptibilidad a infecciones y trombocitopenia; eventos que pueden llevar a la muerte. Se encuentra compresión de los nervios craneales en el foramen magno, principalmente óptico y auditivo. Las fracturas por fragilidad son eventos comunes.

- **Osteopetrosis intermedia autosómica recesiva:**

De inicio más tardío y menos grave que la anterior. Se encuentra en el sistema hematológico una anemia moderada y fosfatasa ácida elevada. Se pueden

encontrar síntomas ocasionados por compresión nerviosa en el trigémino, facial, óptico y auditivo; aunque los síntomas asociados son de menor intensidad que en la forma maligna. La osteomielitis mandibular es muy común. Una variante de esta enfermedad es ocasionada por un déficit en la anhidrasa carbónica tipo II, la cual se asocia a acidosis tubular renal y calcificación cerebral.

- **Osteopetrosis benigna autosómica dominante:**

Conocida también como osteopetrosis tarda. Se hallan fracturas y deformidad en los huesos largos, además de osteoartritis prematura. Hasta un 40% son asintomáticos. La función mental y la esperanza de vida son normales. En estudios hematológicos pueden encontrarse calcitriol, fosfatasa ácida y la fracción BB de la creatina fosfoquinasa (CPK-BB) elevadas.

Se calcula la incidencia de la enfermedad autosómica dominante en Estados Unidos en 1/20.000 recién nacidos vivos (RN) y la autosómica recesiva en 1/300.000 RN. La prevalencia de todos los tipos de osteopetrosis —basada en un estudio danés— se calcula en 55 casos por millón de personas. Se ha reportado una prevalencia hasta 10 veces mayor a la población general en Costa Rica. La gran mayoría de los casos corresponde a la forma benigna autosómica dominante. La enfermedad tiene la tendencia de saltar una generación. En los países con incidencia elevada se ha observado un alto grado de consanguinidad. Por otro lado, la osteopetrosis intermedia autosómica recesiva es rara y sus pacientes son diagnosticados usualmente durante la primera década de la vida.

FISIOPATOLOGÍA

La osteopetrosis se produce por un defecto en la función osteoclástica debido a una incapacidad para acidificar la laguna de Howship en la zona ondulada de contacto osteoclasto-hueso. La mutación más común corresponde a la que ocurre en la bomba de protones (H⁺), aproximadamente en un 60% de

¹ Profesor Titular de Ortopedia y Traumatología Facultad de Medicina – Universidad Nacional de Colombia

los pacientes. Otras mutaciones descritas afectan el canal de cloro (Cl-) y la anhidrasa carbónica tipo II, moléculas involucradas en la acidificación de la laguna de Howship y la reabsorción ósea. Tomando en cuenta lo anterior, cualquier mecanismo que interfiera con la función del osteoclasto podría causar trastornos similares.

Aunque en el microscopio de luz se ve una apariencia normal, la microscopía electrónica revela pérdida del borde en cepillo del osteoclasto. El hallazgo principal consiste en la persistencia del cartílago calcificado. Existen hallazgos que sugieren diferencias entre los distintos tipos de osteopetrosis en la homeostasis del calcio, el metabolismo y la mineralización ósea, que se reflejan en imágenes radiológicas variables. La falta de reabsorción ósea de la esponjosa del canal medular durante el desarrollo explica la apariencia esclerótica del hueso con ausencia del canal, que es ocupado por cartílago calcificado con propiedades biomecánicas inferiores a las del hueso.

REPORTE DE CASO

Motivo de consulta y enfermedad actual: Se trata de una paciente de 4 años que acudió al servicio de urgencias por caída de su propia altura 2 horas antes de su ingreso. En el examen físico se encontró consciente, orientada, estable hemodinámicamente, con edema, deformidad y limitación funcional en el miembro inferior izquierdo, sin déficit neurovascular distal.

Antecedentes personales:

- Prima materna en segundo grado con osteopetrosis. Consanguinidad en los padres (primos segundos). Hermano menor sin antecedentes patológicos de importancia.
- Parto vértice espontáneo, segunda gestación sin complicaciones.
- Atrofia óptica bilateral, nistagmus congénito.
- Tres fracturas de fémur izquierdo con manejo ortopédico previo: fractura intertrocanterica a los dos años (espica de yeso); fractura subtrocanterica a los tres años (espica de yeso); fractura diafisaria ístmica a los tres años y medio (espica de yeso). Las fracturas fueron producidas por mecanismos de baja energía y manejadas en otra institución. Presentaba un acortamiento de 3 cm de dicho miembro.

Evaluación Radiológica: Se tomaron en el

servicio de urgencias las radiografías de la Figura 1. Se evidenció una fractura reciente en la diáfisis del fémur izquierdo, una coxa vara de 79 grados y deformidad en antecurvatum del tercio proximal. Se observan además la deformidad en varo de ambos fémures y en antecurvatum del izquierdo. Se destacan las características imágenes en “matraz de Erlenmeyer” del fémur distal metafisario, la imagen de “hueso dentro de hueso” y la hiperdensidad generalizada.

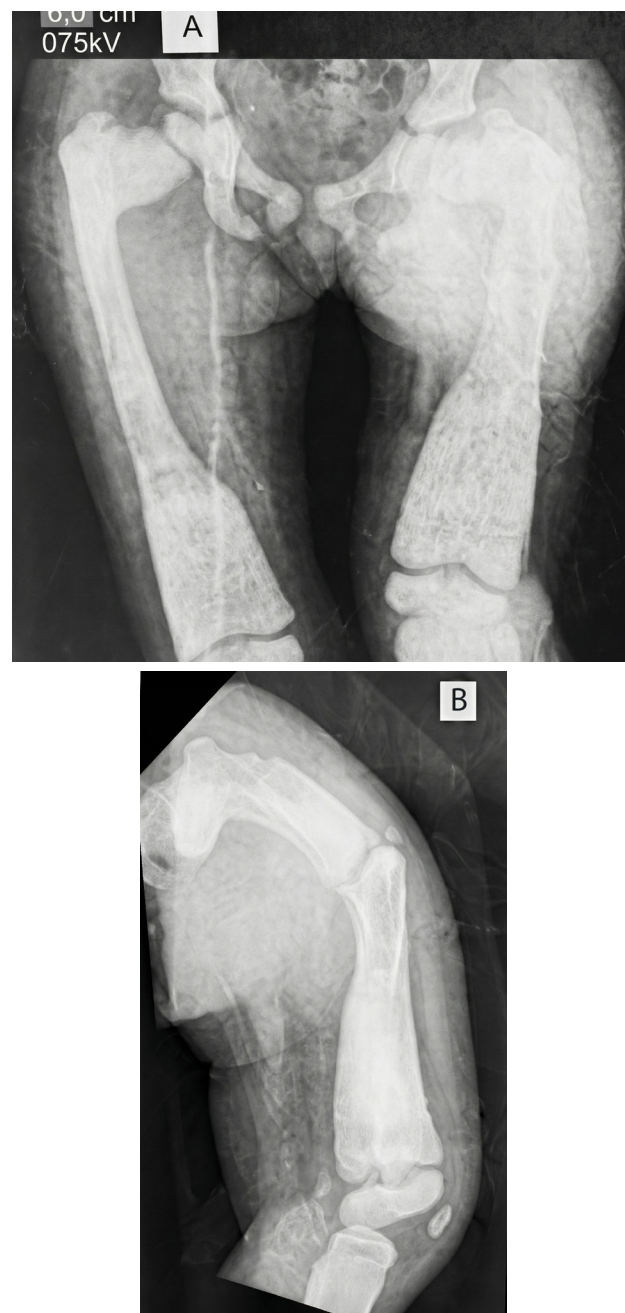


Figura 1. Radiografías de ingreso de la paciente que muestran una fractura transversa en la diáfisis del fémur

izquierdo, en proyecciones anteroposterior (A) y lateral (B). Se observa además deformidad en varo de ambos fémures y en antecurvatum del izquierdo. Se destacan las características imágenes en «matraz de Erlenmeyer» en la metáfisis femoral distal, el signo de «hueso dentro de hueso» y la hiperdensidad generalizada.

Manejo Quirúrgico: En esta ocasión se decidió hacer el tratamiento de las deformidades y la nueva fractura mediante osteotomías correctoras y fijación con clavo intramedular telescópico tipo Fassier-Duval.

Planeamiento: Se realizó planeamiento prequirúrgico, así como la definición de los CORA (Center of Rotation of Angulation) para efectuar las osteotomías correctoras, y se seleccionó un clavo telescópico de 3.2 mm de diámetro. El diámetro del clavo se seleccionó en la proyección lateral dado el achatamiento en sentido anteroposterior que sufre habitualmente el fémur en estos pacientes (Figura 2).

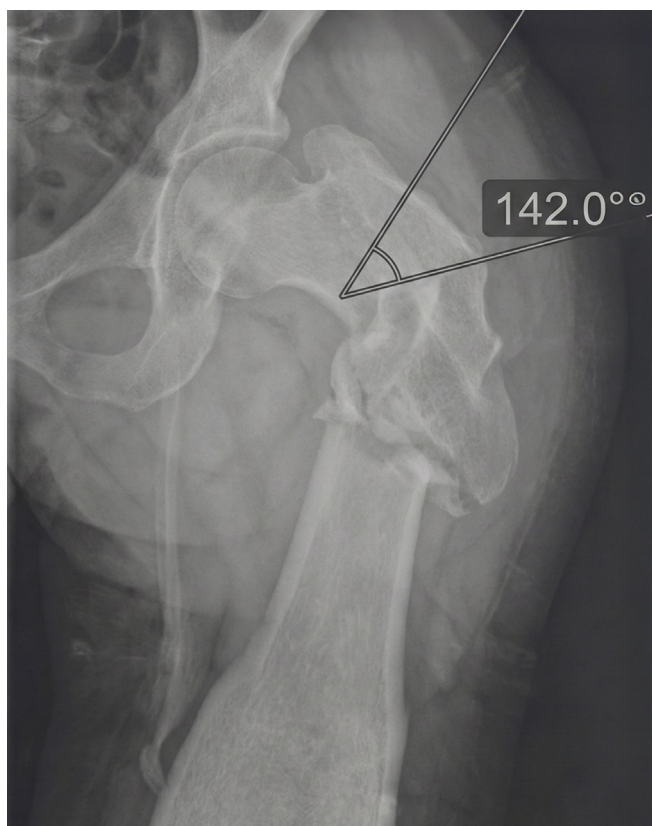


Figura 2.

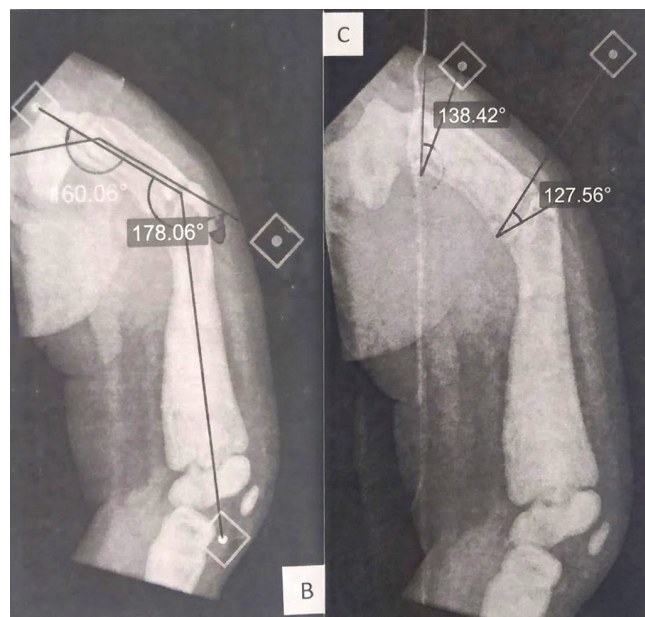
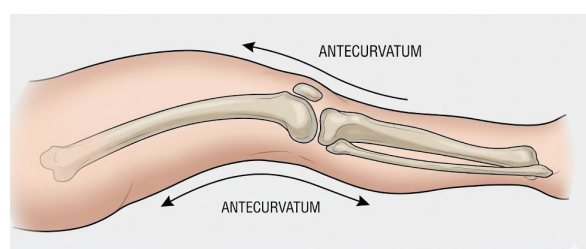


Figura 3. Se observa en el plano anteroposterior la posición más proximal que lateral del trocánter mayor, además de la marcación de la cuña cerrada de base lateral. En el plano lateral se determinan las cuñas de base anterior en los dos centros de rotación para corrección del antecurvatum.

Técnica Quirúrgica: La intervención se realizó con la paciente en decúbito supino con un levantamiento bultoso de la región glútea y torácica inferior izquierda (Figura 2). Previa asepsia y antisepsia, con aplicación de campos estériles, se marcaron sobre la piel los sitios de osteotomía y fractura con el uso de intensificador de imágenes (Figura 5).



IRA 5. DEFORMIDAD PREVIA EN ANTECURVTUM PRESENTE EN LA PACIENTE



Figura 4. Deformidad previa en antecurvatum presente en la paciente.

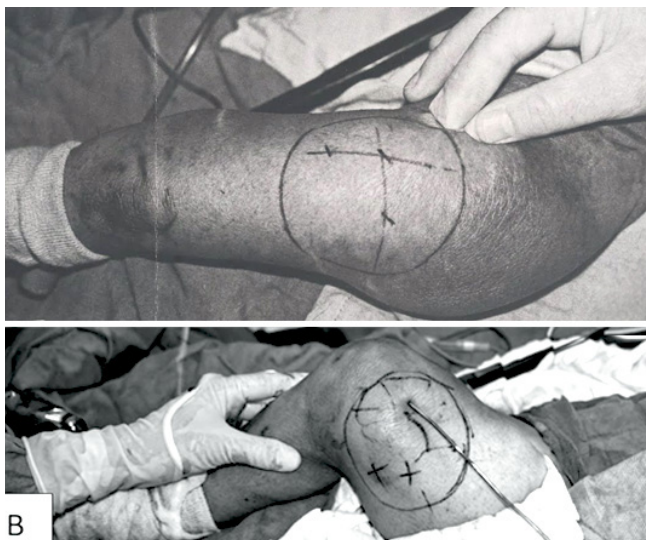


Figura 5. Imagen clínica intraquirúrgica en plano frontal (A) y lateral (B) en donde se han marcado los CORA con un círculo rojo en la diáfisis del fémur -que coincide con el foco de fractura-, y en el trocánter mayor respectivamente. Los centros de rotación serán utilizados para realizar las osteotomías correctoras de la deformidad.

Se realizó un primer abordaje a la diáfisis femoral y se disecó a través del recto anterior hasta llegar al foco de fractura. Se encontró esclerosis completa del canal medular y un engrosamiento de la cortical (Figura 5) que requirió una difícil recanalización de los fragmentos proximal y distal mediante broca de 3.2 mm, además de gubia y cureta. Se practicó osteotomía en cuña de base anterior y lateral para corrección del varo y el antecurvatum. Se obtuvo una muestra de hueso cortical y esponjoso para patología.



Figura 6. Hallazgos intraquirúrgicos en el fémur de la paciente. Engrosamiento de la cortical y obliteración del canal medular en toda la longitud del fémur.

Después de realizar la recanalización, se intentó pasar la guía del clavo telescópico a través de la incisión glútea desde la punta del trocánter mayor, la cual chocó con el primer CORA, necesitando a ese nivel una nueva osteotomía con cuña de resección anterolateral. Se realizó reducción abierta y se pasó la guía hasta la epífisis distal femoral bajo control fluoroscópico. A través de la guía se recanalizó la longitud total del canal medular.

Se retiró la guía y se introdujo el componente macho hasta enroscarse en la escotadura intercondílea. Se introdujo el clavo hembra hasta enroscarlo en el trocánter mayor, dejando dos pasos de rosca fuera de la porción osificada del trocánter mayor. Se cortó el macho dejando 10 mm como testigo del telescopaje (Figura 7).

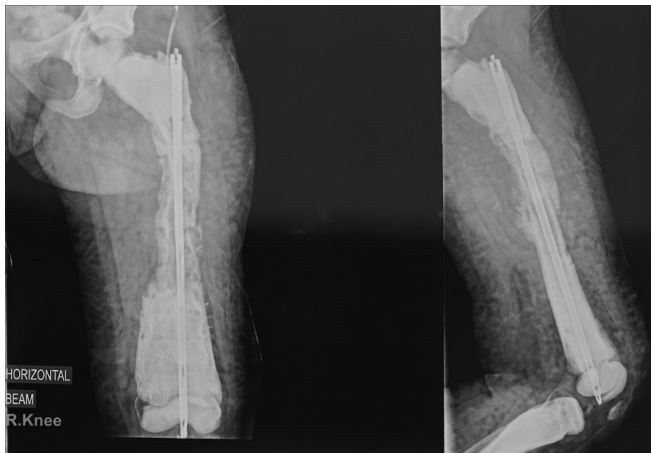


Figura 7. Resultado radiológico posoperatorio inmediato, Se observa una buena alineación tanto en la proyección AP como en la lateral con un ángulo cervicodifisario de 125 grados. Nótese la posición distal del macho dentro de intercondílea dando una la escotadura femoral profunda aparente situación intraarticular.



Figura 8. Aspecto clínico posoperatorio en plano frontal (A) y lateral (B) de la paciente

Postoperatorio y Evolución: La paciente estuvo hospitalizada durante tres días con analgesia y antibiótico intravenoso. Se dio egreso con recomendaciones, inmovilización con férula posterior inguinopédica y control radiográfico. La inmovilización se retiró a las cuatro semanas, después de las cuales se indicaron las movilizaciones pasivas y terapia física. Se inició el apoyo a las doce semanas después de la intervención.

A los siete meses del procedimiento, la protrusión del clavo en la región intercondílea era mínima, el antecurvatum corrigió y, aunque la coxa vara persistió,

esta fue de menor magnitud a la previa (Figura 9). En ese momento se encontró un acortamiento de la extremidad intervenida respecto a la contralateral de 1 cm. Arcos de movimiento con flexión activa de 90° y pasiva de 100°; extensión completa sin dolor de la rodilla izquierda.

El informe patológico arrojó como resultado: “fragmentos de hueso con mineralización anormal; trabéculas pequeñas, irregulares y con áreas no osificadas de aspecto mixoide-cartilaginoso, alternando con otras anormalmente densas y con depósitos francos de calcio; compatible con osteopetrosis”



Figura 9. Imagen de la paciente a los 7 meses de la cirugía. Se observa consolidación avanzada de la fractura y de la osteotomía proximal además de un buen anclaje del clavo Fassier-Duval. Se nota un varo de 109 grados (previo de 79 grados)

DISCUSION

El diagnóstico de osteopetrosis en la paciente presentada se estableció por sus antecedentes familiares, las fracturas previas por fragilidad además de las típicas características radiológicas. El informe patológico correspondió con este diagnóstico. Creemos que esta paciente puede ser clasificada en el grupo de osteopetrosis intermedia. Presenta

una anemia leve y Oftalmología diagnosticó atrofia óptica bilateral. Las manifestaciones sistémicas no han sido severas ni amenazan su vida. Esta forma de osteopetrosis se diagnostica habitualmente después de la primera fractura.

Históricamente, las fracturas en niños con osteopetrosis se manejaban con inmovilizaciones ortopédicas que frecuentemente conducían a retardo en la consolidación y pseudoartrosis, además de aumentar la fragilidad ósea por desuso. El tratamiento quirúrgico representa innumerables dificultades técnicas por la dureza de la cortical para la colocación de placas y la estrechez e irregularidad del canal medular para dispositivos intramedulares.

En términos biomecánicos, las propiedades de un hueso que determinan su resistencia a una fuerza aplicada pueden ser intrínsecas o extrínsecas. Las intrínsecas dependen del balance de fibras y minerales, además de la organización ultraestructural del hueso. Las extrínsecas combinan las propiedades intrínsecas con el tamaño, arquitectura y masa ósea. En la osteopetrosis, la mineralización alterada se acompaña de un aumento en la rigidez extrínseca; es decir, el hueso es menos elástico y plástico, y más propenso a fracturarse ante las fuerzas deformantes, especialmente torsionales y de doblamiento.

En nuestro concepto, las fracturas de huesos largos—especialmente de miembros inferiores en huesos que no presentan una adecuada mineralización y fortaleza estructural—no deben manejarse mediante placas y tornillos. Los dispositivos intramedulares son los ideales para el manejo de las fracturas en este tipo de pacientes. El clavo telescópico tipo Fassier-Duval, introducido para el manejo de la osteogénesis imperfecta, representa una buena alternativa para el manejo de fracturas en pacientes esqueléticamente inmaduros con fragilidad ósea debido a la presencia de baja tasa de migraciones, facilidad para el apoyo inmediato, permite que continúe el crecimiento óseo y ofrece un soporte mecánico adicional para evitar el desplazamiento significativo de fracturas futuras.

Respecto a las otras propuestas de tratamiento revisadas en la literatura, este es el primer caso reportado de un clavo telescópico en esta enfermedad con un buen resultado en el seguimiento. Las recomendaciones generales para el manejo de estas

fracturas están descritas e incluyen contar con equipos de fresado de alta potencia, brocas para perforar metales y el uso de irrigación continua con solución salina normal para evitar la necrosis térmica.

Uno de los retos principales en estos pacientes son las fracturas óseas, cuyo manejo se intenta, en lo posible, que sea incruento. Sin embargo, debido a las características de la enfermedad, los huesos son duros y presentan una reducida vascularización, lo que los predispone a las infecciones y complicaciones. Berjón y cols. informan que el grupo de Breck y cols. (1957) corroboraron la dureza ósea como un obstáculo para el enclavado intramedular, aunque lograron superarlo y tratar con éxito fracturas subtrocantéreas. Por otro lado, Bénichou y cols. [3] informan una tasa de fracturas del 78%, con un promedio de 4,4 por paciente, siendo la localización femoral la más frecuente.

Aslan y cols. (2014) [14] reportaron dos casos con fracturas femorales y realizaron una revisión de la literatura. Utilizaron la fijación interna a nivel del cuello femoral con éxito; sin embargo, destacan que los ortopedistas deben ser plenamente conscientes de las dificultades técnicas intraoperatorias y los cuidados postoperatorios requeridos. Existen varios informes adicionales sobre el tratamiento quirúrgico de fracturas de cadera y otros huesos largos que corroboran la complejidad de estos procedimientos.

CONCLUSION

La osteopetrosis representa un reto para el ortopedista respecto al manejo de las deformidades óseas y fracturas. El diagnóstico se confirma por historia clínica, imagenología, exámenes de laboratorio y mapeo genético. El manejo y tratamiento de estos pacientes debe ser multidisciplinario. Para el tratamiento quirúrgico se recomienda un planeamiento prequirúrgico cuidadoso. Para el manejo de deformidades y fracturas de huesos largos de miembros inferiores con fragilidad, recomendamos el uso de dispositivos intramedulares. Para pacientes con esqueleto inmaduro, proponemos la utilización del clavo telescópico tipo Fassier-Duval.

BIBLIOGRAFÍA

1. El-Sobky TA, El-Haddad KS, Elshahawy EM, et al. A case of infantile osteopetrosis: The radioclinical features with literature update. *Bone Rep.* 2015;4:11-16.
2. Zustin J, Amling M. [Morphological characteristics of osteopetrosis]. *Pathologe.* 2017;38(6):523-529.
3. Landa J, Margolis N, Di Cesare P. Management of the patient with osteopetrosis. *J Am Acad Orthop Surg.* 2007;15(11):654-662.
4. Tolar J, Teitelbaum SL, Orchard PJ. Osteopetrosis. *N Engl J Med.* 2004;351(27):2839-2849.
5. Rysavy NM, Arun KP, Wozniak A. Fracture Treatment in Intermediate Autosomal Recessive Osteopetrosis. *Orthopedics.* 2007;30(7):577-58.
6. Bollerslev J, Nielsen HK, Larsen HF, Mosekilde L. Biochemical evidence of disturbed bone metabolism and calcium homeostasis in two types of autosomal dominant osteopetrosis. *Acta Med Scand.* 1988;224(5):477-483.
7. Song KS, Kim HKW. Femoral Neck Fracture in a Child with Autosomal-Dominant Osteopetrosis: Failure of Spica Cast Treatment and Successful Outcome by Internal Fixation. *J Orthop Trauma.* 2005;19(7):494-497.
8. Bhargava A, Vagela M, Lennox CME. Challenges in the management of fractures in osteopetrosis: Review of literature and technical tips learned from long term management of seven patients. *Injury.* 2009;40(11):1167-1171.
9. Sen RK, Gopinathan NR, Kumar R, Saini UC. Simple reproducible technique in treatment for osteopetrotic fractures. *Musculoskelet Surg.* 2013;97(2):117-121.
10. Forestier-Zhang L, Bishop N. Bone strength in children: understanding basic bone biomechanics. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2016;101(1):2-7.
11. Canavese F, Samba A, Rousset M. Pathological fractures in children: Diagnosis and treatment options. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2016;102(1 Suppl):S149-S159.
12. Wolf H, Sarahrudi K, Vécsei V. Intramedullary osteosynthesis for fracture associated with osteogenesis imperfecta. *Injury.* 2009;40(3):315-320.
13. Farfán MA, Olarte CM, Pesantez RF, Suárez S. Recommendations for fracture management in patients with osteopetrosis: case report. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2015;135(3):351-356.
14. Aslan H, Subasi M, Kesemenli C, Necmioglu S. Osteosynthesis of femoral neck fractures in patients with autosomal dominant osteopetrosis. *Clin Orthop Relat Res.* 2014;472(6):1924-1929

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LAS ENFERMEDADES ESCLEROSANTE U OSTECONDENSANTE

Dr. Oswaldo Lazalla¹ Antonio Iglesias Gamarra M.D.²

La mayoría de las publicaciones relacionadas con el tratamiento quirúrgico de estas patologías se han llevado a cabo en la osteopetrosis. Dichas publicaciones se relacionan principalmente con las fracturas espontáneas o traumáticas, las deformaciones óseas y el dismorfismo facial.

PICNODISOSTOSIS

El análisis tridimensional de la morfología cráneo-facial es importante para el estudio cefalométrico. La deficiencia del crecimiento bimaxilar y el ángulo obtuso del maxilar inferior contribuyen a la hipoplasia del área media de la cara; por ello, el tratamiento ortodóntico y odontológico debe tener presente lo revisado *vide supra*. Este análisis es fundamental cuando se plantea un procedimiento para corregir el dismorfismo facial (1,2).

Para las fracturas, especialmente de caderas, se debe preservar al máximo la estructura anatómica. En algunos pacientes, las osteotomías correctivas, la osteotomía intertrocanterea y la osteotomía periacetabular son los procedimientos quirúrgicos indicados. En cuanto a las fracturas de huesos largos en la picnodisostosis, los procedimientos ortopédicos son los usuales en la práctica médico-quirúrgica, tal como lo describen Sánchez-Lazaro y cols. (3).

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LAS ENFERMEDADES ESCLEROSANTES: OSTEOPATÍA ESTRIADA CON ESCLEROSIS CRANEAL (OEEC)

Las deformidades cráneo-faciales asociadas a una deficiencia de crecimiento de los maxilares crean una alteración con deformidad significativa. A estos pacientes se les practican cirugías correctivas; sin embargo, la osteotomía de estos huesos crea gran dificultad en la reposición ósea, lo que complica el manejo quirúrgico.

Katsevman y cols. (4) describen el tratamiento qui-

rúrgico en un paciente de 46 años con OEEC que sufrió un accidente automovilístico y trauma a nivel de la columna cervicotorácica. Se le practicó una fusión cervico-torácica posterior de C7-T7 con estabilización debido a las dificultades biomecánicas del caso. La disección se realizó lateralmente y el procedimiento quirúrgico debió planificarse meticulosamente debido a los problemas obstructivos inherentes a estas enfermedades.

OSTEOPETROSIS

Hoy en día, uno de los problemas médico-quirúrgicos principales de la osteopetrosis son las fracturas patológicas, que ocurren hasta en un 70% de los casos. Otros problemas relevantes son la coxa vara o el *genu varum*. A pesar de que existen varios informes en la literatura médica sobre las fracturas de cuello femoral, actualmente no existe una guía estandarizada para este tratamiento en la osteopetrosis. De acuerdo con la Sociedad de Ortopedia Pediátrica de Norteamérica (POSNA) y Cadosch y cols. (5) en 2009, el tratamiento quirúrgico es complejo debido a las complicaciones informadas: carencia de materiales adecuados para la densidad ósea, osteomielitis, fracturas periprotésicas y pseudoartrosis. En la literatura médica pediátrica, la información sobre el manejo específico de la fractura de cuello femoral en estos pacientes sigue siendo limitada (6).

Al revisar los artículos sobre aspectos quirúrgicos en la osteopetrosis, además de los reemplazos de cadera y rodilla (y casos de reemplazo simultáneo), se practica también la osteotomía intertrocanterea. Respecto al deslizamiento de la epífisis capital femoral (*Slipped Capital Femoral Epiphysis - SCFE*), Cooper y Sprigg (7) informaron en 1998 un caso en un paciente con osteopetrosis tipo II. Posteriormente, Kilinc y cols. (8) reportaron un caso inusual en 2002, y Abaci y cols. (9) describieron en 2010 una asociación con hipotiroidismo congénito.

1 Profesor Titular de Ortopedia y Traumatología Facultad de Medicina – Universidad Nacional de Colombia

2 Profesor titular facultad de Medicina U. Nacional de Colombia. Miembro de Número Academia Nacional de Medicina

Históricamente, se busca establecer desde qué fecha se practican artroplastias de cadera en pacientes con osteopetrosis. Janecki y Nelson reportaron el primer caso en 1971 (10). Aunque es posible que existan publicaciones anteriores, la información sobre osteotomías en osteopetrosis es difícil de rastrear. Las fracturas en la osteopetrosis se han tratado tradicionalmente de forma conservadora, ya que la tasa de consolidación es lenta.

De Palma y cols. (11) demostraron que la remodelación ósea presenta dificultades; sin embargo, para fracturas intertrocanteréas y subtrocanteréas que generan coxa vara por retardo en la consolidación, se recomienda la cirugía.

Una de las complicaciones de los reemplazos de cadera en la osteopetrosis es la fractura femoral periprotésica, observada desde las 4 semanas hasta los 18 años después de la cirugía (12,13). Xie y cols. (14) informaron en 2015 el caso de una mujer de 59 años con osteopetrosis a quien se le practicó un reemplazo de cadera izquierda y de rodilla derecha con resultados aceptables.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA ENFERMEDAD DE VAN BUCHEM, WORTH-WOLLIN Y ESCLEROSTEOSIS

El tratamiento se enfoca en las complicaciones relacionadas con la presión intracraneal elevada. En

la enfermedad de Van Buchem y la esclerosteosis, la cirugía puede ser necesaria para reducir el volumen de la masa craneal (descompresión) y tratar las lesiones óseas. En la enfermedad de Worth-Wollin, la cirugía es necesaria para corregir las deformidades óseas. Es vital el manejo cuidadoso del postoperatorio, especialmente en lo relacionado con el control de infecciones.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA ENFERMEDAD DE CAMURATI-ENGELMANN

La enfermedad de Camurati-Engelmann (ECE) es una displasia diafisaria progresiva rara, autosómica dominante. En 2006, Janssens y cols. (15) revisaron la literatura encontrando casos en 19 países.

Aunque los informes sobre tratamiento quirúrgico en la ECE son escasos, el manejo se centra en mecanismos descompresivos del conducto auditivo externo, osteotomías y raspado del canal medular para aliviar el dolor o la compresión nerviosa. Restrepo y Molina (16) documentan el manejo clínico, y existen reportes aislados, como el de una mujer de 41 años con ECE y un osteoblastoma sintomático, tratada mediante escisión e injerto del tumor sin recaída (17)

TABLA 1. RESUMEN DE INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS EN ENFERMEDADES ESCLEROSANTES

Patología	Procedimientos Quirúrgicos Comunes	Principales Complicaciones / Desafíos
Osteopetrosis	Artroplastia de cadera/rodilla, osteotomía intertrocanterea, fijación de fracturas.	Fracturas periprotésicas, pseudoartrosis, osteomielitis, dureza ósea extrema (falla de material).
Picnodisostosis	Corrección de dismorfismo facial, osteotomías correctivas, fijación de fracturas.	Retardo en la consolidación, anatomía distorsionada.
OEEC	Fusión espinal, descompresión craneal.	Dificultad biomecánica para la fijación, estenosis de forámenes.
Camurati-Engelmann	Descompresión del conducto auditivo, raspado de canal medular.	Reurrencia de síntomas compresivos, dolor.
Van Buchem / Esclerosteosis	Craniectomía descompresiva, corrección de deformidades faciales.	Hipertensión intracraneal, parálisis de nervios craneales.

REFERENCIAS:

1. Ferla N, Gjørup H, Doherty MA, Haagerup A, Pedersen TK. Three-dimensional analysis of craniofacial morphology in patients with pycnodysostosis. *J Craniofac Surg*. 2015;26(6).
2. Ilankovan V, Moos KF. Pycnodysostosis: case report with surgical correction of facial deformity. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1990;28(5):346-348.
3. Sánchez-Lazaro JA, Linares Álvarez L. Pycnodysostosis: una rara enfermedad con fracturas frecuentes. *Semergen*. 2014;40:47-50.
4. Katsevman GA, Turner RC, Lucke-Wold BP, Sedney CL, Bhatia S. Osteopathia striata with cranial sclerosis (OSCS): review of the literature and case report demonstrating challenges of spinal fusion after trauma. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016;158(6):1115-20.
5. Cadosch D, Gautschi OP, Brockamp T, Zellweger R. Osteopetrosis--a challenge for the orthopaedic surgeon. *S Afr J Surg*. 2009;47(4):131-3.
6. Hasan O, Pathan AZ, Naqi H, Aqueel T, Hashmi P, Lakdawala RH. Inheritance patterns, challenges, and outcomes of fracture management in osteopetrosis patients. Case series and review of pertinent literature. *Ann Med Surg (Lond)*. 2018;36:191-198.
7. Cooper JR, Sprigg A. Slipped capital femoral epiphysis in a patient with type II autosomal dominant osteopetrosis. *Skeletal Radiol*. 1998;27:515-7.
8. Kilinc BE, Polat O, Yildiz Y, et al. Slipped capital femoral epiphysis in osteopetrosis: an unusual case. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2002;122:302-5.
9. Abaci A, Tascilar ME, Ugurel MS, et al. Osteopetrosis and congenital hypothyroidism complicated by slipped capital femoral epiphysis. *Endocr Pract*. 2010;16:646-9.
10. Janecki CJ, Nelson CL. Osteoarthritis associated with osteopetrosis treated by total hip replacement arthroplasty. Report of a case. *Cleve Clin Q*. 1971;38:169-77.
11. De Palma L, Tulli A, Maccauro G, et al. Fracture callus in osteopetrosis. *Clin Orthop Relat Res*. 1994;(308):85-9.
12. Bhargava A, Vagela M, Lennox CME. Challenges in the management of fractures in osteopetrosis. Review of literature and technical tip learned from long-term management of seven patients. *Injury*. 2009;40:1167-1171.
13. Strickland JP, Berry DJ. Total joint arthroplasty in patients with osteopetrosis: a report of 5 cases and review of the literature. *J Arthroplasty*. 2005;20:815-20.
14. Xie L, Ding F, Jiao J, et al. Total hip and knee arthroplasty in a patient with osteopetrosis: a case report and review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16:259.
15. Janssens K, Vanhoenacker F, Bonduelle M, et al. Camurati-Engelmann disease: review of the clinical, radiological, and molecular data of 24 families and implications for diagnosis and treatment. *J Med Genet*. 2006;43(1):1-11.
16. Restrepo JP, Molina MP. Enfermedad de Camurati-Engelmann: Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Colomb Reumatol*. 2016;23:218-222.
17. Casden AM, Jaffe FF, Kastenbaum DM. Osteoarthritis associated with osteopetrosis treated by total knee arthroplasty. Report of a case. *Clin Orthop Relat Res*. 1989;247:202-7.

ALTERACIONES METABÓLICAS

HIPERFOSFATASIA

Antonio Iglesias Gamarra M.D.¹

INTRODUCCIÓN E HISTORIA

Es una de las enfermedades osteoescleróticas u osteocondensantes que ha recibido múltiples denominaciones, posiblemente por lo difícil de explicar su patogenia. Esta enfermedad también es denominada enfermedad de Paget juvenil, osteoectasia con hiperfosfatasa, osteopatía crónica con hiperfosfatasa familiar, hiperfosfatase-mia o hiperfosfatasa crónica idiopática, debido a un desconocimiento de su etiología y de su patogenia.

La mayoría de los investigadores de enfermedades óseas la catalogan, de acuerdo con la clasificación de William H. McAlister y de Thomas E. Herman en el libro de Donald Resnick, como una displasia con incremento de la densidad ósea. Sin embargo, en este tipo de clasificación morfológica se incluyen enfermedades con defectos en el crecimiento endocondral (como los diferentes tipos de osteopetrosis o picnodisostosis) junto con otras patologías óseas con defectos en el crecimiento membranoso, como la displasia diafisaria, la melorreostosis y la hiperfosfatasa. En esta enfermedad metabólica ósea, los marcadores biológicos como la fosfatasa alcalina ósea y total se encuentran casi siempre elevados, y se observa un incremento en el recambio óseo y de colágeno, aunque no se conoce estrictamente qué genera la enfermedad.

El primer caso fue descrito por Harry Bakwin y Marvin S. Eiger, del Hospital Bellevue de Nueva York, en una niña de cinco años procedente de Puerto Rico, a quien se le habían documentado varias fracturas en los miembros superiores e inferiores, además de deformidad en las piernas; se le encontró un incremento persistente de la fosfatasa alcalina. Se le practicó una biopsia ósea a nivel de

la tibia izquierda y de la cresta ilíaca derecha, que fue revisada por el patólogo óseo Henry L. Jaffe del Hospital for Joint Diseases. La descripción de Jaffe es interesante: demostró «aposición de nuevo hueso a nivel subperióstico» y observó que el hueso cortical era anormal, describiendo que se parecía al patrón en mosaico de la enfermedad de Paget, y concluyó que podía ser una forma peculiar de osteogénesis imperfecta. La única referencia del artículo es la de T. Fairbank, especialmente su atlas general (Atlas of General Affections of the Skeleton). Los autores revisaron el caso además con John Caffey y plantearon que se trataba de una osteogénesis imperfecta. Bakwin y Eiger describen el caso en su artículo como «*Fragile bones and macrocranium*».

En 1958 se publicaron dos artículos en la revista *Helvetica Paediatrica Acta*. Uno de ellos descrito por Choremis, Yannakos, Papadatos y Baroutsou, quienes revisaron los seis casos de enfermedad de Paget, especialmente las descripciones de pacientes menores de 30 años, e informaron dos casos descritos por Schinz en pacientes de 25 y 30 años, uno de Dickson de la Clínica Mayo (paciente de 29 años) y uno de Wagner en 1947 (paciente de 18 años). Es posible que estos pacientes fueran los primeros casos de hiperfosfatasa. Los autores antes mencionados describieron un muchacho de 11 años y denominaron a la enfermedad osteítis deformans (enfermedad de Paget). El otro artículo publicado en 1958 fue realizado por W. Swoboda, quien describió el caso de dos hermanas de año y medio y dos años y medio de origen austriaco. Además de la deformación de los huesos, especialmente en los miembros inferiores, los autores describieron dolores óseos y anemia hipocrómica. En la radiografía, describieron osteopenia e hiperostosis de tipo cortical; las biop-

¹ Profesor titular facultad de Medicina U. Nacional de Colombia. Miembro de Número Academia Nacional de Medicina

sias óseas demostraron «destrucción y producción de hueso inadecuado con una gran cantidad de tejido conjuntivo y vascular». El autor planteó que es una enfermedad de tipo desconocido y la denominó «*Hyperostosis corticalis deformans juvenilis*».

John Caffey, de la Universidad de Pittsburgh, describió el caso de un niño de 6 años, a quien Mitsudo posteriormente le practicó la autopsia. Caffey, al describir a este paciente de origen yugoslavo, fue el primero en denominar a la enfermedad hiperfosfatemia crónica idiopática, describiéndola en un niño de tres meses y demostrando un defecto en el crecimiento membranoso, por lo que W.A. Blanc la catalogó como una displasia del hueso membranoso no clasificable. En su artículo publicado en 1973, Caffey revisó todo lo relacionado con esta patología y los casos de Swoboda (1958), de Bakwin y Eiger (1956), Bakwin et al. (1964), el niño inglés de Marshall-Moncrieff, el caso de Choremis, el caso de G. Fanconi, Uehlinger y Giedion de Zúrich (este paciente procedía de Sao Paulo, del profesor Godoy Moreira, y lo consideramos el primer caso de hiperfosfatemia de Sudamérica), los dos hermanos informados por Eyring y Eisenberg, dos casos de Thompson et al. y un niño de origen bantú informado por Wagner y Solomon.

Caffey informó sobre estos 14 pacientes y las conclusiones fueron las siguientes: el comienzo de la enfermedad se empieza a expresar a partir del tercer mes, y uno de los primeros signos es el engrosamiento del cráneo; posteriormente ocurre la deformación de las piernas y brazos con dolor, sensibilidad y debilidad muscular. En algunos pacientes se pueden presentar fracturas y en otros no. El cráneo se encuentra engrosado con un incremento de la densidad ósea en forma de «copos de algodón», especialmente en los huesos de tipo membranoso, y en los huesos largos se observa un aumento de su diámetro en todos sus niveles. En la patología, los hallazgos son consistentes en todas las biopsias: no se observó hueso compacto lamelar haversiano, y el hueso cortical era un hueso primitivo de tipo esponjoso. Las alteraciones bioquímicas observadas fueron una elevación sostenida de la fosfatasa alcalina; en algunos casos se observó un incremento de la fosfatasa ácida y un aumento de la excreción de hidroxiprolina y de glicilprolina. El nombre de hiperfosfatemia crónica idiopática, denominación que Caffey propuso en 1961, es la que más se utiliza hoy en día.

Describimos el caso de una niña de 4 años cuyo inicio de la enfermedad se presentó con hipercalcemia, constituyéndose en el primer caso de la literatura con este hallazgo, ya que el caso de Chosich et al. se considera como una hipercalcemia posparto. Analizamos históricamente las diferentes publicaciones de hiperfosfatemia crónica idiopática y planteamos que esta enfermedad se debe considerar como el prototipo de una enfermedad metabólica ósea y no una simple displasia ósea. A continuación, enumeramos las denominaciones históricas según los artículos: Fanconi y cols. en 1964 la informaron como «Osteochalasia desmalis familiaris»; hiperfosfatemia congénita (Eyring) en 1968; osteopatía crónica progresiva con hiperfosfatemia en 1962; hiperfosfatemia hereditaria en 1969; hiperfosfatemia crónica idiopática con pseudoxantoma elástico en 1971; hiperfosfatemia crónica familiar con ateliosis en 1973. Estas denominaciones sugieren una falta de conocimiento sobre esta enfermedad ósea. Llama la atención que las primeras descripciones se realizaron en pacientes de origen puertorriqueño y, por su parecido en los hallazgos radiológicos del cráneo y los huesos largos con la enfermedad de Paget, la denominaron enfermedad de Paget juvenil. En 1962, Marshall, al estudiar un niño en Inglaterra, notó el incremento de los niveles de la fosfatasa alcalina y tituló su artículo como «Progressive osteopathy with Hyperphosphatasia». En la nomenclatura de París en 1977 se escogieron los términos osteoectasia con hiperfosfatemia, pero la denominación hiperfosfatemia es la que se utiliza generalmente y la que creemos más pertinente seguir utilizando en este capítulo. La hiperfosfatemia se ha descrito en varios países del mundo y en diversos grupos étnicos, existiendo publicaciones procedentes de Puerto Rico, Grecia, Austria, EE. UU., Inglaterra, Brasil, Reino Unido, India, Guatemala, Italia y Colombia.

ASPECTOS BIOQUÍMICOS Y GENÉTICOS

Mabry y cols.(17) informaron en 1970 sobre una familia que se caracterizaba por hiperfosfatemia, retardo mental, convulsiones y alteraciones neurológicas. Inicialmente su acrónimo era HPMRS-1 (Síndrome de hiperfosfatemia con retardo mental) y se asoció a la mutación del gen *PIGV* (mutación a nivel del glicosilfosfatidilinositol), que tiene un papel crítico en la modificación postraduccional, especialmente a

nivel del anclaje de más de 150 proteínas de células eucariotas que participan en el tráfico dinámico de esas proteínas en los procesos de embriogénesis, neurogénesis, respuesta inmunitaria y fertilización. Defectos en la biogénesis del glicosilfosfatidilinositol (GPI) ocasionan letalidad embrionaria en humanos; sin embargo, la mutación hipomórfica en los genes del GPI es la que genera las manifestaciones clínicas.

EL GEN PIGL

El gen PIGL (Phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis class L) codifica a nivel del retículo endoplasmático la N-acetilglucosaminil-fosfatidilinositol desacetilasa, comprometida en la segunda etapa de la biosíntesis de GPI (la des-N-acetilación de la N-acetilglucosaminilfosfatidilinositol sobre el lado citoplasmático del retículo). La mutación del PIGL se asocia a síndromes diferentes, como el síndrome CHIME (coloboma, heart defects, ichthyosis, mental retardation, and ear anomalies) y el síndrome de Mabry (síndrome de hiperfosfatasa con retraso mental o HPMRS).

La elevación de la fosfatasa alcalina en el HPMRS no está muy clara. Estudios experimentales demuestran un defecto en los genes comprometidos en las etapas tardías de la secreción eficiente de fosfatasa alcalina; como consecuencia, esta se eleva (lo cual no ocurre cuando se estudia la mutación en las etapas tempranas). La fosfatasa alcalina es esencial en la desfosforilación de la circulación del piridoxal-5-fosfato. Defectos en el anclaje de la fosfatasa alcalina pudiesen predisponer a convulsiones que responden a la vitamina B6 en el síndrome HPMRS, como ocurre con la hipofosfatasa. El suplemento con piridoxina en dos pacientes con HPMRS, uno con PIGL y otro con una mutación desconocida, mostró una respuesta clínica y electroencefalográfica positiva.

Las mutaciones relacionadas con el síndrome HPMRS están a nivel de PIGL y estas mutaciones tienen varias clases como *PIGV*, *PIGO* y *PIGW*; una de estas clases, como la *PIGO*, se logró documentar en un caso de hiperfosfatasa. El síndrome de CHIME (coloboma ocular, defectos cardíacos, ictiosis, retraso mental, anomalía de las orejas y epilepsia) fue descrito inicialmente por Zunich y cols. en 1983, y Shashi y cols. en 1995, quienes lo denominaron CHIME y describieron la mutación del

GPI. Los trabajos fundamentales donde se describe la mutación del GPI por Krawitz y colaboradores en 2010 y Ng y cols. en el año 2012 son seminales. El síndrome de CHIME se caracteriza por dismorfismo facial, braquicefalia, raíz de la nariz ancha, filtrum corto, hipertelorismo, córneas borrosas, orejas normales, boca ancha, labios gruesos, paladar hendido, dentición normal y moderada elevación de la fosfatasa alcalina.

Los casos informados de CHIME comparten la mutación p.Leu176Pro en estado heterocigoto, lo que no se ha demostrado en la mutación homocigota. La alteración p.Leu176Pro conserva algunas funciones proteicas, lo que permite que los fenotipos sean moderados.

No se conoce la etiología de la hiperfosfatasa idiopática familiar, pero sí tiene una herencia, probablemente de origen autosómico recesivo. Se ha informado en 5 grupos familiares en varios hermanos y en algunas publicaciones en hermanos de diferente sexo. Se menciona la consanguinidad entre los antecedentes familiares; los padres de los pacientes son generalmente normales, pero Bakwin, Golden y Fox en 1964 describieron un caso en el que la madre presentaba una enfermedad ósea parecida a uno de sus hijos con hiperfosfatasa idiopática familiar (H.I.F.).

FISIOPATOLOGÍA

Se describe un bloqueo de la maduración del hueso de origen membranoso, es decir, un defecto en la osificación membranosa, lo que produce un hueso inmaduro, fibroso y poco calcificado que contrasta con las áreas adyacentes al periostio, en las que se aprecia un hueso maduro y laminar. Los procesos de resorción y neoformación ósea están acelerados y la aposición ósea genera un incremento de la actividad osteoblástica que determina un aumento de los valores de fosfatasa alcalina en el suero. El aumento rápido de la destrucción del colágeno eleva la excreción urinaria de la hidroxiprolina. Al alternarse las zonas óseas normales con otras de aspecto poroso, semejantes al aspecto en «mosaico» que se describe como pagetoide, se acuñó el término de enfermedad de Paget juvenil.

ASPECTOS CLÍNICOS

Tim Cundy, quien informa en su artículo la existencia de 50 pacientes, describe la enfermedad como un trastorno de los huesos autosómico recesivo carac-

terizado por un incremento de la resorción ósea, diáfisis amplias, osteopenia vertebral, protrusión de los acetábulos y engrosamiento del cráneo. Los huesos largos tienen trabeculaciones gruesas y no se identifica bien la unión corticomedular. Se observa formación ósea subperióstica y los huesos largos se van deformando. Estos problemas óseos al parecer están relacionados con una mutación de la osteoprotegerina y del gen *TNFRSF11B*, localizados en el cromosoma 8.

Los pacientes son de baja estatura y la sintomatología se inicia con frecuencia con la aparición de dolores y deformaciones de los miembros. Es importante resaltar en los niños la dificultad para la marcha y la bipedestación, destacando siempre la debilidad muscular que simula a los pacientes con distrofia muscular. Al examen físico de los miembros, estos son anchos, deformados e incurvados, y se asocia en forma notoria una atrofia muscular; el cráneo es ancho con tumefacciones en la bóveda craneana. Los huesos largos tienen un aspecto macizo e incurvado; el tórax puede estar deformado en quilla, notándose el compromiso de las clavículas y costillas. Al observar la columna vertebral se nota con frecuencia escoliosis o cifoescoliosis. Muchos niños suelen cursar con una anemia hipocrómica asociada.

ASPECTOS RADIOLÓGICOS

Describimos el compromiso radiológico de la H.I.F. de la siguiente forma:

Cráneo: No existe diferenciación entre las dos corticales de la calota; el diploe es ancho, compacto y denso, especialmente en la región occipital. La bóveda craneal tiene un aspecto algodonoso y denso. La base del cráneo está engrosada y el hueso tiene una apariencia de hueso compacto; el maxilar inferior es grueso y ancho, con protrusión de los dientes incisivos.

Tórax: Las clavículas y los huesos de la reja costal son anchos, pero las corticales óseas son delgadas.

Columna: Osteopénica, pero las estriaciones verticales son acentuadas; se aprecia cifoescoliosis.

Pelvis: Se define como estrecha; las corticales óseas son gruesas, son visibles los cartílagos isquiopúbicos e ilioisquiáticos y se observa protrusión acetabular.

Miembros Superiores: Se comprometen todos los huesos largos, pero no se afectan las falanges distales. Las alteraciones radiológicas más importantes son diáfisis y metáfisis anchas y osteopénicas; las epífisis también pueden observarse osteopénicas. Los cúbitos y radios son anchos, fusiformes, con corticales gruesas e irregulares y las cavidades medulares están parcialmente obliteradas (especialmente en los cúbitos). Los huesos tubulares de las manos se afectan en su totalidad, excepto las falanges proximales e intermedias; son gruesos y cortos, con zonas densas y poróticas, especialmente a nivel de las corticales.

Miembros Inferiores: Todos los huesos tubulares largos como fémures, tibias y peronés son anchos, con una convexidad anterior y externa en sus dos tercios inferiores. Las diáfisis son anchas y la cortical gruesa; la cavidad medular está disminuida y con aumento de la densidad. Las metáfisis de los huesos largos de los miembros inferiores son anchas y osteopénicas, con corticales delgadas e irregulares. Las rodillas muestran epífisis de poca altura, anchas y osteopénicas; los huesos cortos de los pies denotan estriaciones y trabeculaciones finas, y los metatarsianos son anchos con corticales gruesas y cavidades medulares delgadas.

ESTUDIOS BIOQUÍMICOS

Los estudios de calcio y fósforo en sangre y orina son normales. La determinación de los niveles séricos de fosfatasa alcalina es muy alta, y en la orina la excreción de hidroxiprolina está aumentada (valor normal de hidroxiprolina en orina de adultos: 12-24 mg/24h, media de 18 mg/24h).

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los aspectos histológicos de la biopsia ósea en la H.I.F. se describen a nivel de la microscopía tras someter el hueso a una descalcificación durante 24 horas, fijación en formol al 10 % e inclusión en parafina, realizando las coloraciones especiales de hematoxilina-eosina, PAS, reticulina, Van Gieson y Masson.

El tejido óseo muestra unos canales haversianos alterados, con numerosas líneas de aposición que dan una imagen en «mosaico» (entre comillas, porque esta es la imagen histológica clásica de la enfermedad de Paget ósea). Los osteoblastos se

disponen en hileras y se notan pocos osteoclastos. Hay zonas de tejido conectivo ricas en vasos en las que las células quedan englobadas, lo cual se puede observar con las coloraciones de Van Gieson y de Masson. Se notan líneas de aposición especialmente en el subperiostio. Como se mencionó, los canales haversianos muestran láminas con diferentes orientaciones donde los osteocitos maduros quedan incluidos. Se informa que el tejido conectivo es poco celular y los escasos osteoclastos se encuentran en forma dispersa.

En conclusión, en el tejido óseo se agrupan tres características:

24. Aspectos pagetoides (mosaico).

25. Zona fibrovascular de carácter inmaduro.

26. Zona intermedia entre el hueso haversiano y el hueso inmaduro con laminillas destruidas en forma desorganizada.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los diagnósticos diferenciales se deben realizar con las siguientes enfermedades óseas:

- **Enfermedad de Paget:** Se observa más en población caucásica y es frecuente en el adulto mayor; puede afectar un hueso (monostótica) o varios (poliostótica). Es muy rara una enfermedad generalizada y simétrica como se aprecia en la H.I.F.
- **Hiperostosis cortical infantil (Síndrome de Caffey-Silverman):** Su presentación es más precoz y a veces se manifiesta en el primer año de vida; compromete el maxilar inferior y las clavículas, pero no se afecta la calota.
- **Hiperostosis cortical generalizada o enfermedad de Van Buchem:** Puede confundirse con la H.I.F., pero los huesos largos no se incurvan y no se comprometen los periostios.
- **Displasia diafisaria progresiva o enfermedad de Camurati-Engelmann:** Es una displasia ósea condensante que afecta fundamentalmente las zonas medias de las diáfisis; no compromete costillas ni omóplatos.
- **Osteogénesis imperfecta de tipo tardío:** Se caracteriza por fracturas repetidas e incurvaciones. Suelen elevarse las fosfatasa alcalinas en los casos con fracturas; el cráneo tiene corticales papiráceas y las cavidades medulares de los huesos largos están ensanchadas.

- **Osteítis fibroquística generalizada:** Se observa una osteopenia generalizada; se le denomina raquitismo renal con hiperparatiroidismo secundario.
- **Displasia fibrosa poliostótica (Enfermedad de Jaffe-Lichtenstein):** Se afectan las metáfisis de los huesos y las corticales son delgadas. Puede ser unilateral, afectar el cráneo y se describe en el síndrome de McCune-Albright con pubertad precoz en el sexo femenino.
- **Osteopatías de las hemopatías (Talasemia mayor):** Se observan osteopenias con hiperostosis; la calota craneal es gruesa y tiene un aspecto típico en la cortical externa denominado «cráneo en cepillo».
- **Otras osteopatías:** Raquitismo, displasia metafisaria, escorbuto, hipervitaminosis A, melorreostosis, osteopoiquilosis, hipofosfatasa, fluorosis, osteomalacia juvenil idiopática y sarcomas osteogénicos.

TRATAMIENTOS

Se han utilizado múltiples medicamentos como el ácido acetilsalicílico, vitamina D, parathormona, ACTH, corticoides, fluoruro de sodio y mitramicina. Doyle y cols., en dos artículos publicados en 1974, utilizaron la calcitonina humana, porcina y de salmón con resultados aceptables. Algunas investigaciones informan que la inhibición de los osteoclastos (y por ello de la resorción ósea) explica la rápida disminución de los niveles séricos de la fosfatasa alcalina y de la hidroxiprolinuria. Se utilizan algunos tratamientos quirúrgicos como las osteotomías correctoras de las deformaciones óseas; en casos de hipoacusia, se pueden utilizar audífonos modernos para lograr mejorar la audición.

PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO

Se trata de una niña de 4 años, mestiza, natural y procedente de Bogotá, remitida por hipercalcemia. La enfermedad se inició aparentemente a los 19 meses al caerse de la cama y sufrir una fractura de la clavícula izquierda. El 25 de septiembre de 1999 presentó una caída de su propia altura con fractura del brazo y del muslo izquierdo (fémur). Durante la hospitalización, la niña presentó náuseas, vómito y dolor abdominal. Al practicársele los estudios paraclínicos se observó calcio total de 15,4 mg/ml y se interpretó el caso como un hiperparatiroidismo primario. Los

estudios de anatomía patológica documentaron que las glándulas paratiroides eran normales. Los niveles de calcio se normalizaron a 9,3 mg y han permanecido normales hasta mayo de 2000, pero los niveles de fosfatasa alcalina han permanecido elevados en todas las determinaciones que se le han practicado desde 1999 (FA: 2.438 U, 651, 880, 2.445, 2.315, 1.136, 1.970 y la última en mayo de 2000: 4.510 U). Los otros estudios de gabinete fueron normales.

La densitometría ósea con equipo Hologic mostró (BMD g/cm²): miembro superior izquierdo 0,328, miembro superior derecho 0,302, miembro inferior izquierdo 0,492, miembro inferior derecho 0,461. Se inició tratamiento con calcitonina de salmón 100 U.I. (spray nasal).

RADIOGRAFÍAS:

- **Cráneo:** Macrocefalia, engrosamiento del calvario. La tabla interna se encontraba bien definida y delgada, pero la tabla externa era bastante delgada y poco definida. (fig. 1)
- **Pelvis:** Se aprecia un patrón trabecular grueso con algo de protrusión acetabular. (fig. 2)
- **Huesos largos:** Fémures, húmeros y tercio proximal de antebrazo. Todos los huesos eran gruesos, cilíndricos, con algún grado de convexidad y trabeculaciones gruesas. En la cortical se observaron bordes definidos y gruesos. (fig. 3)
- **Manos:** Incremento de la densidad de los huesos de las manos con trabeculaciones gruesas. (fig. 4)

Con esta descripción radiológica, los niveles altos de fosfatasa alcalina permanente y la biopsia de glándulas paratiroides normales, pensamos que se trata de un caso de hiperfosfatasia. Durante el mes de mayo de 2000, la paciente presentó nueva fractura del húmero derecho. Se planteó tratamiento con pamidronato sódico mensual. Desde el año 2000 no se ha podido revisar por pérdida de contacto.

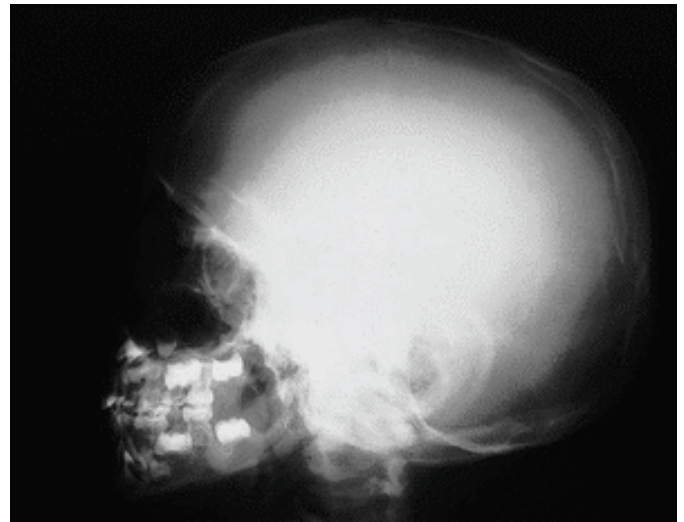


Fig. 1. Radiografía lateral de cráneo. Obsérvese macrocráneo, engrosamiento de la calvario. La tabla interna se encuentra bien definida y delgada, pero la tabla externa es bastante delgada y poco definida.



Fig. 2. Radiografía de pelvis. Se aprecia un patrón trabecular grueso con algo de protrusión acetabular



Fig. 3. Huesos largos (fémures, húmero y tercio proximal de antebrazo). Todos los huesos son gruesos, cilíndricos con algún grado de convejidad, trabeculaciones gruesas. La cortical de los huesos se observa con bordes definidos y gruesos.



Fig. 4. Huesos largos de antebrazo y manos. Incremento de la densidad de los huesos con trabeculaciones gruesas. Convejidad de los huesos del antebrazo.

DISCUSIÓN

Hasta 1973 solo se habían descrito catorce pacientes, resumidos magistralmente por Caffey. Al revisar la literatura sobre hiperfosfatasa hasta el 2001, no se han informado más de 50 pacientes. Enumeramos secuencialmente los aportes importantes desde 1972: McNulty y Pim describen un paciente de 33 años observado durante 30 años, diagnosticado inicialmente como melorreostosis, confundido luego con enfermedad de Pyle (displasia craneometafisaria) y con enfermedad de Van Buchem; los autores describen el compromiso de la columna vertebral y la osificación de los ligamentos. Mitsudo, en 1971, describe la asociación de la hiperfosfatasa con el pseudoxantoma elástico. Woodhouse describe por primera vez una forma de tratamiento con calcitonina en un niño de cinco años. Iancu et al. describen el caso de dos hermanos con hiperfosfatasemia crónica familiar con hallazgos gammagráficos óseos, donde se aprecia una hipercaptación del radionúclido en cráneo, reja costal y huesos largos; sus dos pacientes presentaron cardiomegalia e insuficiencia cardíaca. La caja torácica de sus dos pacientes es similar a la observada en el raquitismo. A nivel de los cuerpos vertebrales se apreció una marcada platispondilia y cuerpos vertebrales bicóncavos.

Los hallazgos radiológicos de 20 casos familiares con hiperfosfatasa crónica los resumimos así: engrosamiento del cráneo y parches en «copos de algodón», cifoescoliosis, platispondilia, cuerpos bicóncavos, aumento de los espacios intervertebrales, deformación de los miembros inferiores, osteopenia generalizada, coxa vara, huesos gruesos y aumento de la cavidad medular. Estos hallazgos radiológicos los observamos también en las enfermedades metabólicas óseas clásicas como en el raquitismo, osteomalacia, hiperostosis cortical generalizada y enfermedad de Van Buchem; es decir, enfermedades en donde se encuentra un incremento persistente de la fosfatasa alcalina.

Otros informes, como los de Desai et al. (28) en un paciente de la India en 1973, y Mazzanti et al. (29), quienes describieron el caso de una niña de cinco años con hiperfosfatasa a la que se le practicó una resonancia magnética de cráneo y observaron una macrocefalia, pero no encontraron compromiso de nervios craneales, a diferencia de Eyring y Eisenberg

(11) en 1968, Mitsudo (8) en 1971, Iancu et al. (27) en 1978, Dohler et al. (30) en 1986 y Sennaroglu et al. (31), quienes describieron compromiso otológico importante. Olsen et al. (32) describieron la resorción de la lámina dura en madre e hija con hiperfosfatasa familiar. Saze y Beighton (33) describieron las manifestaciones cutáneas de la osteoectasia.

Otras publicaciones relacionadas con hiperfosfatasa no aportan nuevos aspectos clínicos, radiológicos y bioquímicos, como los informes de Tokuc (34) en un niño con el síndrome de Moyamoya e hiperfosfatasa, y Caroline Silve (35), de la Universidad de París VII, quien describió otro caso. Los artículos anteriores resumen las descripciones clínicas, radiológicas y bioquímicas de la hiperfosfatasa. Sobre las descripciones histológicas de la hiperfosfatasa, estas fueron practicadas en los primeros informes, pero creemos que el artículo de Stemmermann (36) presenta un estudio histológico e histoquímico muy completo y concluye que en esta patología se observa una marcada distorsión de la formación del hueso membranoso. El autor observa en las lesiones histológicas un marcado incremento de fosfatasa ácida, aminopeptidasa, deshidrogenasa láctica, mucopolisacáridos ácidos y de reticulina. Demostró además una disminución del hueso lamelar en las corticales diafisarias. En los estudios de tetraciclina marcada, esta no tiene capacidad para unirse al tejido esquelético en esta patología; finalmente concluye que estos datos sugieren que la hiperfosfatasa es el resultado de un incremento de la actividad enzimática tisular, lo que se expresa como un defecto en la osteogénesis membranosa hacia la formación de un hueso lamelar maduro, de ahí el fallo de los estudios al utilizar la tetraciclina marcada.

Se han hecho varios intentos de clasificación de la enfermedad sin que ninguno sea uniformemente aceptado. Primero se incluyó en la clasificación de Fairbank (3), que subdividía la osteogénesis imperfecta en huesos anchos y estrechos; la hiperfosfatasa la incluyó como «una osteogénesis imperfecta de huesos anchos». Rubin (37) en 1964, después de analizarla y compararla con varias patologías óseas, la clasificó como una displasia diafisaria y la subdividió en congénita y tarda. De acuerdo a las clasificaciones de Whyte y Murphy, la hiperfosfatasa se incluye en las displasias con osteoesclerosis, en donde en el

mismo grupo de enfermedades osteoesclerosantes se incluyen patologías displásicas con trastornos del crecimiento endocondral y membranoso; lo mismo hacen William H. McAlister y Thomas Herman (1). Este tipo de clasificación, en nuestro criterio, es confuso, ya que en esta patología per se, lo que se ha observado en todas las descripciones de los diferentes autores es que existe un defecto enzimático relacionado con la isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina, con su expresión fenotípica a nivel de crecimiento membranoso con «macrohuesos» a nivel de cráneo, columna, reja costal y huesos largos, en donde siempre persiste elevada la fosfatasa alcalina a pesar del tratamiento. Esto nos sugiere que existe intrínsecamente un defecto metabólico, un defecto enzimático, lo que ocasiona el trastorno del modelamiento óseo, por lo que siempre se ha incluido como «displasia».

En cuanto al tratamiento, en la hiperfosfatasa se han ensayado todos los medicamentos para el tratamiento de las enfermedades metabólicas óseas, que se inician con la calcitonina por Woodhouse (24) en 1972. Blanco et al. (38) informan de dos hermanos tratados con calcitonina porcina en 1977 con mejoría clínica del laboratorio y de los hallazgos radiológicos óseos. Otros casos de hiperfosfatasa tratados con calcitonina son los de Doyle et al. (23, 24) en 1974, Whalen et al. (39) en 1977, y Dohler et al. (26) en 1986, quienes utilizaron calcitonina y etidronato sódico. En todos estos artículos se manifiesta mejoría bioquímica y ósea de los pacientes, pero en ninguno de ellos se muestran las radiografías de los huesos después del tratamiento. Recientemente, Tuysuz et al. (40) en 1999 utilizan calcitonina humana con mejoría clínica y radiológica.

Frank Singer et al. (41) en 1994, en un artículo interesante, observan un paciente durante 20 años, lo tratan con etidronato sódico, evalúan el comportamiento clínico, bioquímico y óseo y encuentran que, por más tratamiento que se le dé, solo se reducen los niveles de fosfatasa alcalina en un 40 %, lo mismo que los niveles de hidroxiprolina urinaria y osteocalcina. Los autores concluyeron que la actividad ósea persistió en forma activa en las dos décadas de observación.

En 1992, Cassinelli et al. (42) de Buenos Aires des-

criben por primera vez el uso del pamidronato en un niño de 5 años durante 1 año de tratamiento y describen mejoría clínica y radiológica. En el mismo año, Spindler et al. (43) describen el caso de una mujer de 38 años, natural de Argentina, que además de la hiperfosfatasa tenía una osteoartritis prematura; es el caso de mayor edad que se ha publicado. A la biopsia ósea se le realizó estudio de microscopía electrónica y los autores informan inclusiones intranucleares en los osteoclastos. La paciente recibió tratamiento con pamidronato por infusión con mejoría y caída rápida de los niveles de fosfatasa alcalina y una disminución de los niveles de excreción de hidroxiprolina. El alendronato sódico ha sido utilizado por Olsen et al. (31) en dos pacientes con mejoría de los niveles de fosfatasa alcalina y los dolores óseos.

En conclusión, después de analizar los diferentes informes de la literatura sobre hiperfosfatasa crónica idiopática, planteamos que esta enfermedad es el prototipo de una enfermedad metabólica ósea en donde se encuentra alterada una isoenzima ósea como la fosfatasa alcalina, que genera un defecto en el crecimiento membranoso. Se inicia desde el nacimiento del niño y posiblemente in utero, originando macrohuesos en el cráneo, huesos largos, costillas y columna. A pesar de los tratamientos que se realizan hoy en día, la actividad ósea en la hiperfosfatasa continúa, y solo con una terapia génica en el futuro los resultados en estos pacientes podrían ser promisorios. Es necesario revisar estas clasificaciones de las enfermedades metabólicas óseas, especialmente aquellas con osteoesclerosis, ya que se están demostrando algunos defectos metabólicos óseos importantes y los diferentes autores que clasifican las enfermedades óseas observan más los aspectos morfológicos. Pensamos que la hiperfosfatasa constituye una enfermedad metabólica ósea y no una displasia como se ha descrito en la literatura.

Informamos del primer caso en Colombia de hiperfosfatasa con hipercalcemia. A este último hallazgo no le encontramos una explicación clara, y constituye además la primera asociación de un caso de hiperfosfatasa e hipercalcemia descrito en la literatura.

En la figura 5,6,7,8 se observan los huesos, con la diáfisis anchas, las corticales son gruesas e irregulares.



Figura 5.



Figura 6.

ANEXO



Figura 7.



Figura 8.

REFERENCIAS

1. McAlister WH, Herman TE. Osteochondrodysplasias, dysostoses, chromosomal aberrations, mucopolysaccharidoses, and mucopolipidoses. In: Resnick D, Kransdorf MJ, editors. Bone and joint imaging. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2005. p. 1303.
2. Bakwin H, Eiger MS. Fragile Bones and Macrocranium. J Pediatr. 1956;49:558-564.
3. Fairbank T. An Atlas of General Affections of the Skeleton. Baltimore: Williams and Wilkins Co; 1951. p. 2-5.
4. Caffey J. Pediatric X-Ray Diagnosis. A textbook for Student and Practitioners of Pediatrics, Surgery, and Radiology. 4th ed. Chicago: Year Book Medical Publishers, Inc.; 1961. p. 1012-44.

- 5.** Choremis B, Yannakos D, Papadatos C, Baroutsou E. Osteitis Deformans (Paget's Disease) in an 11 year old boy. *Helv Paediatr Acta*. 1958;13:185-188.
- 6.** Swoboda W. Hyperostosis Corticalis Deformans Juvenilis. Ungewöhnliche generalisierte Osteopathien bei zwei Geschwistern. *Helv Paediatr Acta*. 1958;13:292-312.
- 7.** Caffey J. Familial Hyperphosphatasemia with ateliosis and hypermetabolism of growing membranous bone; review of the clinical, radiographic and chemical features. *Prog Pediatr Radiol*. 1973;4:438-467.
- 8.** Mitsudo SM. Chronic idiopathic Hyperphosphatasia associated with pseudoxanthoma elasticum. *J Bone Joint Surg Am*. 1971;53(2):303-314.
- 9.** Bakwin H, Golden A, Fox S. Familial osteoectasia with macrocranium. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1964;91:609-17.
- 10.** Marshall WC. A Chronic progressive osteopathy with hyperphosphatasia. *Proc R Soc Med*. 1962;55:238-239.
- 11.** Fanconi VG, Moreira G, Uehlinger E, Giedion A. Osteochalasia desmalis familiaris. *Helv Paediatr Acta*. 1964;19:279-95.
- 12.** Eyring EJ, Eisenberg E. Congenital Hyperphosphatasia. A clinical, pathological, and biochemical study of two cases. *J Bone Joint Surg Am*. 1968;50(6):1099-1117.
- 13.** Thompson RC Jr, Gaull GE, Horwitz SJ, Schenk RK. Hereditary hyperphosphatasia. Studies of three siblings. *Am J Med*. 1969;47(2):209-19.
- 14.** Wagner JM, Solomon A. Hyperostosis corticalis infantilis. *S Afr Med J*. 1969;43:754-9.
- 15.** Chosich N, Long F, Wong R, Topliss DJ, Stoc-kigt JR. Postpartum hypercalcemia in hereditary hyperphosphatasia (Juvenile Paget's disease). *J Endocrinol Invest*. 1991;14:591-7.
- 16.** Imaz Corres E, Sanchez M, Mateos Otero JJ. Hiperfosfatasia crónica idiopática. *Rev Esp de Circ Ost*. 1982;17:83-95.
- 17.** Mabry CC, Bautista A, Kirk RF, Dubilier LD, Braunstein H, Koepke JA. Familial hyperphosphatase with mental retardation, seizures, and neurologic deficits. *J Pediatr*. 1970;77(1):74-85.
- 18.** Zunich J, Kaye CI. New syndrome of congenital ichthyosis with neurologic abnormalities. *Am J Med Genet*. 1983;15(2):331-3, 335.
- 19.** Shashi V, Zunich J, Kelly TE, Fryburg JS. Neuroectodermal (CHIME) syndrome: an additional case with long term follow up of all reported cases. *J Med Genet*. 1995;32(6):465-9.
- 20.** Krawitz PM, Schweiger MR, Rödelberger C, et al. Identity-by-descent filtering of exome sequence data identifies PIGV mutations in hyperphosphatasia mental retardation syndrome. *Nat Genet*. 2010;42:827-829.
- 21.** Ng BG, Hackmann K, Jones MA, et al. Mutations in the glycosylphosphatidylinositol gene PIGL cause CHIME syndrome. *Am J Hum Genet*. 2012;90(4):685-8.
- 22.** Cundy T, Hegde M, Naot D, et al. A mutation in the gene TNFRSF11B encoding osteoprotegerin causes an idiopathic hyperphosphatasia phenotype. *Hum Mol Genet*. 2002;11(18):2119-27.
- 23.** Doyle FH, Pennok J, Greenberg PB, Joplin GF, MacIntyre I. Radiological evidence of a dose-related response to long-term treatment of Paget's disease with human calcitonin. *Br J Radiol*. 1974;47:1-8.
- 24.** Doyle FH, Woodhouse NJY, Glen ACA, Joplin GF, MacIntyre I. Healing of the bones in juvenile Paget's disease treated by human calcitonin. *Br J Radiol*. 1974;47:9-15.
- 25.** McNulty JG, Pim P. Hyperphosphatasia. Report of a case with a 30 year follow-up. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1972;115(3):614-8.

- 26.** Woodhouse NJY. Juvenile Paget's disease: response to human calcitonin treatment. International Symposium La Maladie de Paget, Le Mas D'Artigny, St. Paul de Vence, June 20-23, 1973.
- 27.** Iancu TC, Almagor G, Friedman E, Hardoff R, Front D. Chronic familial hyperphosphatasemia. *Radiology*. 1978;129:669-75.
- 28.** Desai MP, Joshi NC, Shah KN. Chronic idiopathic hyperphosphatasia in an Indian child. *Am J Dis Child*. 1973;126:626-628.
- 29.** Mazzanti L, Ambrosetto P, Libri R, Pacarella R, Balsamo A, Tania G. Involvement of the Skull base and vault in chronic idiopathic hyperphosphatasia. *Pediatr Radiol*. 1999;29:16-8.
- 30.** Dohler JR, Souter WA, Beggs J, Smith GD. Idiopathic hyperphosphatasia with dermal pigmentation. *J Bone Joint Surg Br*. 1986;68B:305-10.
- 31.** Sennaroglu L, Sozeri B, Sungur A. Otological findings in idiopathic hyperphosphatasia. *J Laryngol Otol*. 1999;113:658-60.
- 32.** Olsen CB, Tangchaitrong K, Chippendale I, Graham HK, Dahl HM, Stockigt JR. Toothroot resorption associated with a familiar bone dysplasia affecting mother and daughter. *Pediatr Dent*. 1999;21:363-7.
- 33.** Saze N, Beighton P. Cutaneous manifestations of osteoectasia. *Clin Exp Dermatol*. 1982;7:605-9.
- 34.** Tokuc G, Minareci O, Yavuzer D, Kilickap C, Gokyayla N. Moya syndrome in a child with hyperphosphatasia. *Pediatr Int*. 1999;41:399-40.
- 35.** Silve C. Hereditary hypophosphatasia and hyperphosphatasia. *Curr Opin Rheumatol*. 1994;6:336-9.
- 36.** Stemmermann GN. An Histologic and Histochemical Study of Familial Osteoectasia (Chronic Idiopathic Hyperphosphatasia). *Am J Pathol*. 1966;48:641-51.
- 37.** Rubin P. Dynamic Classification of Bone Dysplasia. Chicago: Year Book Publisher, Inc; 1964. p. 340-4.
- 38.** Blanco O, Stivel M, Mautalen C, Schajowicz F. Familial idiopathic hyperphosphatasia. A study of two young siblings treated with porcine calcitonin. *J Bone Joint Surg Br*. 1977;59B:421-7.
- 39.** Whalen JP, Horwith M, Krook L, MacIntyre I, Mena E, Viteri F, et al. Calcitonin treatment in hereditary bone dysplasia with hyperphosphatasemia: a radiographic and histologic study of bone. *AJR Am J Roentgenol*. 1977;129:29-35.
- 40.** Tuysuz B, Mercimek S, Ungur S, Deniz M. Calcitonin treatment in osteoectasia with hyperphosphatasia (Juvenile Paget's disease): radiographic changes after treatment. *Pediatr Radiol*. 1999;29:838-4.
- 41.** Singer F, Siris E, Shane E, Dempster D, Lindsay R, Parisien M. Hereditary hyperphosphatasia: 20-year follow-up and response to disodium etidronate. *J Bone Miner Res*. 1994;9:733-8.
- 42.** Cassinelli HR, Mautalen CA, Heinrich JJ, Miglietta A, Bergada C. Familial idiopathic hyperphosphatasia (FIH): response to long-term treatment with pamidronate (APD). *Bone Miner*. 1992;19:175-84.
- 43.** Spindler A, Bernman A, Mautalen C, Ubios J, Santini AE. Chronic idiopathic hyperphosphatasia. Report of a case treated with pamidronate and a review of the literature. *J Rheumatol*. 1992;19:642-5.



HIPOFOSFATASIA

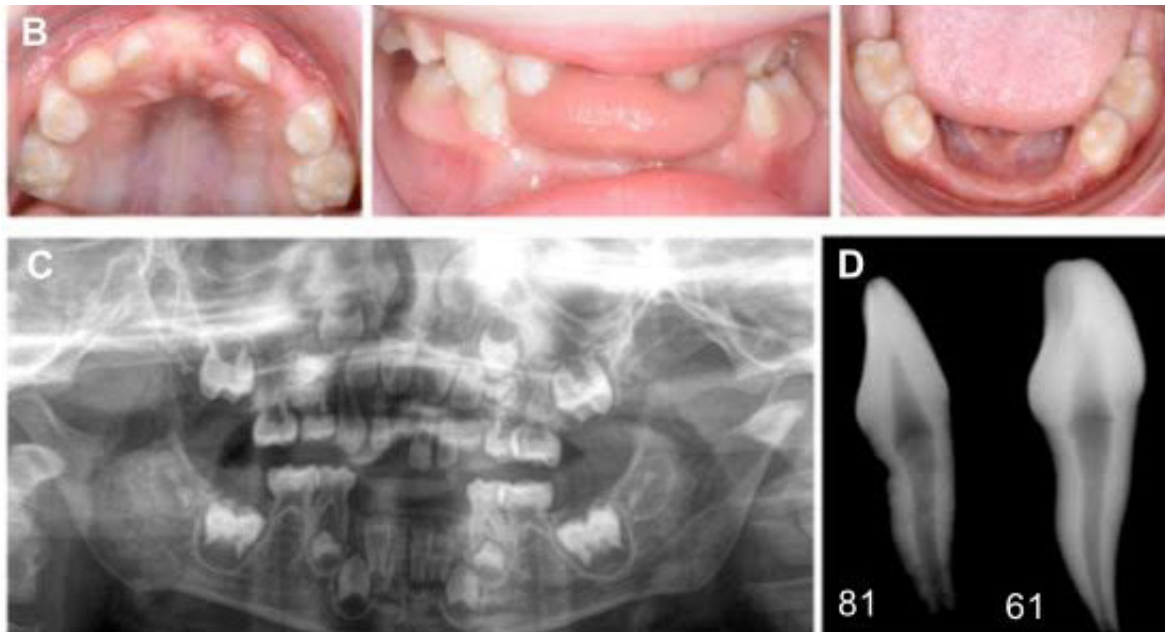
Antonio Iglesias Gamarra M.D.¹

INTRODUCCIÓN

La hipofosfatasia es una entidad cuya actividad clínica depende de los niveles de la actividad enzimática y la edad del inicio de la enfermedad. Se hereda como una enfermedad autosómica dominante o recesiva. Suele afectar niños que tienen problema metabólico óseo y la situación de estos pacientes es la falla de un diagnóstico adecuado como raquitismo; durante la adolescencia se puede hacer diagnóstico de osteoporosis de tipo juvenil, lo que puede retardar aún más el diagnóstico. Es importante que los pediatras, ortopedistas infantiles y médicos en general tengan en cuenta el diagnóstico de hipofosfatasia. Además, es relevante saber que los bisfosfonatos están contraindicados en esta patología. Aunque puede iniciarse en la niñez, en la mayoría de los casos el diagnóstico se realiza en la edad adulta.

Las características clínicas incluyen: condrocalcinos, poliartritis asociada a calcificaciones, fracturas y dolores óseos. Esta sintomatología está asociada a los bajos niveles de fosfatasa alcalina. Una de las características de las fracturas es que son diafisarias atípicas (por ejemplo, perpendiculares a la cortical ósea); la formación del calo óseo se desarrolla pobremente y puede generar en algunos casos una pseudoartrosis. Casi siempre las fracturas se asocian a una baja masa ósea y, en muchas ocasiones, al paciente se le diagnostica erróneamente una osteoporosis juvenil.

Otros problemas importantes asociados a esta patología son las anomalías odontológicas, las alteraciones de las encías y la pérdida prematura de los dientes, especialmente los deciduos (dientes de leche).



Manifestaciones dentales en hipofosfatasia. Fuente: Sociedad Colombiana de Pediatría
Figura 14.1. Manifestaciones orales en hipofosfatasia. (A-B) Pérdida prematura de piezas dentales deciduas en la infancia. (C) Ortopantomografía que muestra agenesia y exfoliación temprana sin reabsorción radicular. (D) Dientes exfoliados espontáneamente con raíces intactas, hallazgo derivado de la hipoplasia o ausencia de cemento radicular. Reproducido de SCP / Revista Colombiana de Pediatría.

¹ Profesor titular facultad de Medicina U. Nacional de Colombia. Miembro de Número Academia Nacional de Medicina

Los bajos niveles de actividad de la fosfatasa alcalina son los responsables de los aspectos clínicos, ya que la acción de esta enzima regula la cantidad de pirofosfato inorgánico (PPi) extracelular. Este se origina a través de la hidrólisis del nucleótido trifosfato y el transporte del PPi por la proteína homóloga de la anquilosis (*ANKH*) sobre la membrana de los condrocitos en presencia de magnesio. La fosfatasa alcalina degrada el PPi a ortofosfato. A nivel intracelular, el mecanismo de acción se realiza por la proteína transportadora de fosfato (PiT-1); el fosfato inorgánico (Pi) intracelular estimula la fosfatasa alcalina y así disminuye el PPi extracelular.

Al disminuir la actividad de la fosfatasa alcalina, se acumula el PPi, el cual, en presencia de calcio, induce la formación de cristales de pirofosfato de calcio. Estos depósitos de cristales son los que ocasionan los cuadros clínicos de condrocalcinosis en adultos jóvenes, observándose frecuentemente a nivel de rodillas, carpo y sínfisis púbica.

ASPECTOS CLÍNICOS

El primer estudio se realizó en 22 pacientes adultos con hipofosfatasa, sin estudios genéticos previos. El diagnóstico se realizó a una media de 49 años (rango: 35-75 años), con un promedio de inicio de los síntomas a los 44 años. Se reportaron dolores musculoesqueléticos en el 41% y fracturas en el 18% de los casos; estas últimas fueron más frecuentes en el fémur. La condrocalcinosis se observó en 9 de 15 mujeres y no se observó en hombres. Las anomalías odontológicas, incluyendo las pérdidas prematuras de los dientes, se describieron en el 14% de los pacientes, tanto en hombres como en mujeres.

Otro estudio sin confirmación genética, llevado a cabo en 269 pacientes por McKiernan y Berg (2), observó que los riesgos de condrocalcinosis (entropatía osificante, periartrosis calcificante, enfermedad de Forestier) fueron más altos en pacientes con hipofosfatasa que en los controles. La condrocalcinosis diagnosticada por rayos X simple se observó entre 2.5 y 45 veces más frecuente que en los hombres. Aunque la debilidad muscular y el dolor se observaron en pocos pacientes, en algunos casos se notaron depósitos de cristales de apatita. La periartrosis calcificante en los hombres adultos es muy común en

esta patología.

Los aspectos mencionados, tales como fallas en el crecimiento y problemas odontológicos en niños y adolescentes, deben servir como orientación para el diagnóstico de hipofosfatasa.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se sospecha al determinar los niveles de fosfatasa alcalina en el plasma, donde se observa la gravedad de la enfermedad; los niveles bajos de fosfatasa alcalina deben llamar la atención. El problema fundamental es la baja frecuencia con la que se solicitan estos niveles en los hospitales de tercer nivel, y menos aún en urgencias.

De acuerdo a las observaciones de Maman y cols. (3) en 2016, algunos casos de hipofosfatasa pueden ocurrir en traumas graves, cirugías y falla multiorgánica. También se ha descrito en pacientes con enfermedad de Cushing, en la enfermedad de Wilson, en pacientes tratados con antirresortivos (uso crónico de bisfosfonatos y anticuerpos monoclonales anti-RANK ligando) y en atípicas de aquellos pacientes con terapia antirresortiva. Niveles bajos de fosfatasa alcalina se han descrito en una variante del TNSALP (Tissue-Nonspecific Alkaline Phosphatase) de acuerdo al estudio de Nielsen y cols. (4).

El diagnóstico de hipofosfatasa en adultos debe considerarse en aquellos casos que consultan por dolores óseos recurrentes, especialmente de los pies, o en aquellos pacientes con fracturas metatarsianas que cicatrizan lentamente.

El diagnóstico diferencial varía si la enfermedad es de origen pediátrico o del adulto. Siempre se debe tener presente la hipofosfatasa en aquellos pacientes con hipomineralización (RX de huesos y actividad enzimática persistentemente baja de la fosfatasa alcalina).



Fractura diafisiaria atípica en hipofosfatasa. Fuente: Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes & Metabolismo

Figura 14.3. Radiografía de fémur que muestra una fractura atípica diafisiaria de trazo transversal simple, con engrosamiento de la cortical lateral. La mala consolidación y la formación deficiente de callo óseo suelen ser la regla si no se suspende la terapia antirresortiva.

TIPOS DE HIPOFOSFATASIA

Existen varios tipos clínicos:

Forma Perinatal (Letal) Se caracteriza por:

- Cabeza globular blanda y caput de tipo membranoso.
- Estatura baja, deformidades de los miembros, extremidades flácidas.
- Huesos ocasionalmente débiles.

- Polihidramnios.
- Muerte al nacer o a las pocas horas o días.

FORMA INFANTIL

- Falla del desarrollo (retraso en el crecimiento).
- Episodios de vómitos, anorexia, estreñimiento, fiebre, irritabilidad.
- Convulsiones dependientes de piridoxina.
- Cianosis.
- Hipotonía.
- Suturas de los huesos del cráneo abiertas o craneosinostosis.
- Venas del cuero cabelludo prominentes.
- Escleras azules.
- Problemas odontológicos.

FORMA TARDÍA (JUVENIL/ADULTO)

- Falla del desarrollo (retraso en el crecimiento).
- Episodios de vómitos, anorexia, estreñimiento, fiebre, irritabilidad.
- Convulsiones dependientes de piridoxina.
- Cianosis.
- Hipotonía.
- Suturas de los huesos del cráneo abiertas o craneosinostosis.
- Venas del cuero cabelludo prominentes.
- Escleras azules.
- Problemas odontológicos.

FORMA PERINATAL BENIGNA

- Abombamiento simétrico de los miembros con huesos que resuelven espontáneamente.
- Ocasionalmente estatura baja.
- Pérdida prematura de la decidua y afectación de dientes permanentes.

Hipofosfatasia			
Clasificación	Inicio	Patrón de herencia	Aspectos clínicos
1. Perinatal (letal)	In utero	Recesivo	Hipomineralización, cicatrices osteocondrales
2. Perinatal (benigna)	In utero	Recesiva o dominante	Deformación en varo de las piernas y rodillas. Curso posnatal benigno
3. Infantil	< 6 meses	La mayoría de los casos recesiva	Craneosinostosis, hipomineralización, costillas raquílicas, hipercalcemia.
4. Juvenil	> 6 meses	Recesiva o dominante	Corta estatura, deformación ósea de los huesos, dolor, fracturas
5. Adulto	≥ 18 años	Dominante	Fracturas metatarsianas por stress en tibia, condrocalcinosis

Tomado de Rodney W Hicks: Hypophosphatasia: A rare disorder

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

En la forma autosómica recesiva, el diagnóstico diferencial se debe realizar con la esclerosteosis, pero en esta entidad los pacientes tienen “gigantismo” y sindactilia, ya que suelen comprometerse los pares craneanos y puede presentarse hidrocefalia.

Otro diagnóstico es la displasia craneodifisiaria, donde existe mayor compromiso del cráneo y menos engrosamiento cortical de los huesos largos.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la hipofosfatasia del adulto se debe enfocar en tres objetivos: el hueso, las articulaciones, y el manejo del dolor, la ansiedad y la depresión relacionada con los problemas generados por la enfermedad.

Se deben analizar siempre los niveles de calcemia, fosfatemia, vitamina D3 y parathormona. Los niveles bajos de calcio y vitamina D3 se deben corregir para prevenir un hiperparatiroidismo secundario; esto debe acompañarse de ejercicios físicos moderados y no de alto impacto para mejorar la estructura ósea.

Las complicaciones de las fracturas deben ser tratadas por ortopedistas. Para el dolor óseo se deben utilizar analgésicos; en algunos casos se requieren opioides, pero estos se deben utilizar con cuidado por el riesgo de adicción. Los cuidados odontológicos

para niños y adultos son indispensables.

Nota importante: La terapia antirresortiva está contraindicada ya que agrava o induce osteomalacia.

El uso de la parathormona recombinante (PTHr), fragmento 1-34 (teriparatida), se ha utilizado en varios casos clínicos. Se utiliza una dosis de 20 µg de teriparatida diaria por vía subcutánea. Después de 6 semanas, y manteniendo el tratamiento por 18 meses o más (existe una publicación sobre su uso por 34 meses), se observa una mejoría de los niveles de fosfatasa alcalina y de los marcadores de resorción ósea. Esto sugiere una mejoría en la remodelación ósea. Aunque se han practicado pocos estudios histológicos, en biopsias óseas se ha observado un incremento de los osteoblastos y de la remodelación, mejorando la consolidación de fracturas. La respuesta al tratamiento es mejor en aquellos pacientes con alelos normales. La teriparatida no se aplica en niños; está contraindicada por tener las epífisis abiertas.

En niños, la terapia de reemplazo enzimático (asfotasa alfa) mejora en algunos casos, pero se requiere tratar más pacientes para analizar su comportamiento a largo plazo.

Consenso Colombiano

En Santa Marta, un grupo multidisciplinario de médicos (endocrinólogos, radiólogos, pediatras, ortopedistas, nefrólogos pediatras) se reunió y realizó el

primer consenso sobre hipofosfatasa en Colombia, publicado en la Revista Pediátrica el 22 de febrero de 2019. Participaron: Juan Carlos Prieto (Instituto de Genética, U. Javeriana), Adriana de la Torre (Fundación Santa Fe), Miguel Galbán (Medellín), Juan Carlos Llano (Laboratorio de Investigación Hormonal), Oswaldo Lazalla (Ortopedista, U. Nacional), Carolina Rivera (Fundación Cardioinfantil), Jorge Rojas (U. Javeriana), Mayerly Prada (U. Del Rosario), Jorge Luis Ordóñez (U. Libre), Liliana Mejía (Fundación Valle del Lili), Tatiana Pineda (U. Nacional), Carlos Silvera (U. Del Norte), Harry Pachajoa (Fundación Valle del Lili), Juan Javier López (Colsanitas), Gilberto Herrera (Hospital La Misericordia), Clara Corredor (Hospital de Duitama), Mariangel Castillo (Hospital San Ignacio), Johana Correa (U. de Antioquia), Asid Rodríguez (U. del Norte), Ana María Zarante (Instituto Roosevelt) y Natalia Mejía (Fundación Santa Fe).

Recomiendan el uso de la terapia hormonal de tipo recombinante (PTHr) en las diferentes formas de hipofosfatasa, lo que permite una ayuda para su tratamiento y seguimiento.

REFERENCIAS

1. Berkseth KE, Tebben PJ, Drake MT, Hefferan TE, Jewison DE, Wermers RA. Clinical spectrum of hypophosphatasia diagnosed in adults. *Bone*. 2013 May;54(1):21-7.
2. McKiernan FE, Berg RL, Fuehrer J. Clinical and radiographic findings in adults with persistent hypophosphatasemia. *J Bone Miner Res*. 2014 Jul;29(7):1651-60.
3. Maman E, Briot K, Roux C. Atypical femoral fracture in a 51-year-old woman: Revealing a hypophosphatasia. *Joint Bone Spine*. 2016 May;83(3):346-8.
4. Christensen B, Nielsen MS, Haselmann KF, Petersen TE, Sørensen ES. Post-translationally modified residues of native human osteopontin are located in clusters: identification of 36 phosphorylation and five O-glycosylation sites and their biological implications. *Biochem J*. 2005 Aug 15;390(Pt 1):285-92.

5. Prieto JC, De La Torre A, Galbán M, Llano JP, Mejía N, Zarante AM, et al. Consenso colombiano para el manejo de pacientes con Hipofosfatasa. *Pediatría*. 2019 [citado 15 dic 2025];52(1):1-7. Disponible en: <https://doi.org/10.14295/pediatr.v52i1.157>

OSTEOPETROSIS

INTRODUCCIÓN E HISTORIA

Katherine Martínez de Hoyo, ¹Rudolph Martínez de Hoyo,²

DISPLASIAS HEREDITARIAS

Las displasias se pueden clasificar de acuerdo con el sitio de formación anormal de hueso. Los trastornos de la formación de hueso endocondral conducen a cambios en el esqueleto axial, huesos largos y huesos planos, mientras que los trastornos de la formación de hueso intramembranoso provocan cambios en el cráneo, la cara, la nariz y la diáfisis de los huesos largos y los huesos planos.

Durante la séptima semana de embriogénesis, la osificación endocondral forma la esponjosa primaria. El fracaso de la resorción de esta esponjosa primaria conduce a la acumulación de la matriz de cartilago calcificada dentro de la cavidad medular. La osteopetrosis y la picnodisostosis son ejemplos de este fracaso.

Tomado de (1)

OSTEOPETROSIS: ES UNA DISPLASIA PRIMARIA DE LA ESPONGIOSA

También conocida como:

- Síndrome de Hench-Assman.
- Enfermedad de Albers-Schönberg.
- Enfermedad de los huesos de mármol o enfermedad marmórea.

HISTORIA

Las primeras descripciones de las formas clínicas de osteopetrosis posiblemente se encuentran en publicaciones de Neumann en 1880 y de von Jaksch en 1901 (2). Assmann y Hench también reconocieron la condición; no obstante, la enfermedad fue descrita formalmente por Heinrich Ernst Albers-Schönberg en 1904, alrededor de 9 años después del descubrimiento de los rayos X por parte de Roentgen, al observar

en un joven de 26 años, con fracturas por un trauma insignificante, unos huesos altamente radiopacos.

Además de las densas sombras óseas, eran visibles anillos transversales en los huesos más cortos de las extremidades y en las costillas (3). En 1907, un informe complementario sobre este caso original señaló los cambios en la región de la silla turca (4). Los casos posteriores estudiados por otros observadores generalmente se informaron bajo el título de enfermedad de Albers-Schönberg o huesos de mármol. Sin embargo, otros casos que, según sus descripciones y estudios de rayos X, presentaban evidentemente la misma patología ósea, se denominaron osteosclerosis y anemia (Reiche, 1915) u osteosclerosis fragilis generalizada (Laurell y Wallgren, 1920; George G. Davis, 1922).

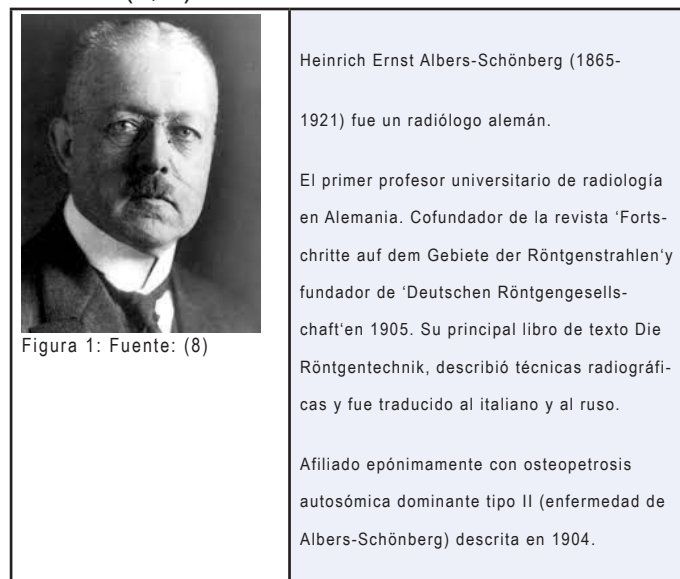
Rolla G. Karshner, en 1926, al revisar los dieciocho casos reportados previamente y agregar cuatro de los suyos, eligió el término osteopetrosis, “porque en una palabra describió la condición patológica primaria: la petrificación ósea” (5). Heinrich Ernst Albers-Schönberg (Figura 1) nació el 21 de enero de 1865 en Hamburgo, Alemania, y murió allí el 6 de junio de 1921. Estudió medicina en Tubinga y Leipzig, graduándose en 1891. Albers-Schönberg comprendió de inmediato la importancia del descubrimiento de Roentgen y, en 1897, junto con Georg Deycke, estableció una institución privada para la aplicación de técnicas radiográficas a la medicina interna. Renunció a su práctica privada y concentró sus esfuerzos completamente en la radiología, convirtiéndose en el primer especialista en este campo de la medicina.

Sin embargo, sus prácticas en el uso de equipos de rayos X tuvieron consecuencias graves; desarrolló una neoplasia inducida por radiación en sus manos en 1908, y su dedo medio derecho y su brazo izquierdo tuvieron que ser amputados. Finalmente, desarrolló tumores en el tórax y el hombro, falleciendo de neumonía e insuficiencia cardíaca el 4 de junio

¹ Medica Universidad el Bosque, Medica Hospitalaria de Investigación Fundación Santa Fe de Bogotá

² Médico Universidad Nacional, Miembro Sociedad Colombiana de Historia de la Medicina

de 1921 (6, 7).



DEFINICIÓN

El término osteopetrosis deriva del griego osteo (hueso) y petros (piedra) para definir un grupo genéticamente heterogéneo de enfermedades que afectan el tejido esquelético, variando en severidad desde formas benignas hasta mortales en la primera infancia. La osteopetrosis es un síndrome poco frecuente de calcificación excesiva de los huesos que causa una apariencia de “mármol” con una mayor densidad radiológica del esqueleto, caracterizándose principalmente por fracturas múltiples. La osteopetrosis es causada por defectos osteoclasticos (7).

DISPLASIAS ESQUELÉTICAS

La comprensión de las displasias esqueléticas ha recorrido un largo camino desde que inicialmente se clasificaron en dos grupos: extremidad corta (acondroplasia) y tronco corto (Morquio). En 1970 se publicó la primera nomenclatura internacional de enfermedades constitucionales de los huesos [1]. La aplicación de la tecnología de secuenciación paralela masiva en el campo de los trastornos esqueléticos ha impulsado el descubrimiento del defecto genético subyacente para muchas de estas enfermedades. Esto ha resultado en la delimitación de nuevas entidades clínicas y la identificación de genes y vías no asociadas previamente con trastornos esqueléticos. Estos avances llevaron al Comité de Nosología de la Sociedad Internacional de Displasia Esquelética a revisar la clasificación. La décima versión de 2019 (9) comprende 461 enfermedades diferentes clasificadas en 42 grupos según sus fenotipos clínicos,

radiográficos y/o moleculares. Se han encontrado variantes patogénicas en 437 genes diferentes en el 92% (425/461) de estos trastornos.

Al proporcionar una lista de referencia de entidades reconocidas y sus genes causales, la Nosología debería ayudar a los médicos a lograr diagnósticos precisos para sus pacientes y ayudar a los científicos a avanzar en la investigación en biología esquelética. (Ver tabla # 1)

Las displasias esqueléticas con densidad ósea aumentada comprenden un grupo de 34 afecciones diferentes, caracterizadas por un depósito óseo excesivo de distribución variable y gravedad en el esqueleto. En la primera parte de su descripción, se consideraba una enfermedad que afectaba a la glándula paratiroides con afectación ósea secundaria. Sin embargo, las bases moleculares se encontraron después de la década de 1980 y se dio cuenta de que la heterogeneidad clínica podría atribuirse a la heterogeneidad molecular subyacente (10).

La osteopetrosis está marcada por una mayor densidad ósea debido a un defecto en la reabsorción ósea por células llamadas osteoclastos. Esto conduce a la acumulación de hueso con arquitectura defectuosa, haciéndolos frágiles y susceptibles a fracturas. En algunos casos, esto también se acompaña de anomalías esqueléticas. En la mayoría de los casos, es causado por mutaciones en los genes *CLCN7*, *TCIRG1* o *IKBKG* (11).

Aunque los síntomas pueden no ser evidentes inicialmente en personas con formas leves de este trastorno, las lesiones triviales pueden causar fracturas óseas debido a la fragilidad ósea. El diagnóstico temprano es importante en las formas más graves de estos trastornos, ya que causan complicaciones irreversibles y pueden tratarse con un trasplante de células madre hematopoyéticas.

Según su modo de herencia, la osteopetrosis se clasifica principalmente en: autosómica dominante, autosómico recesivo y recesivo ligado al cromosoma X. La forma autosómica dominante es la más común: por lo general, los pacientes tienen síntomas leves que se presentan desde fines de la infancia hasta la edad adulta. La forma autosómica recesiva, también llamada tipo infantil maligno, es evidente poco después del nacimiento y con frecuencia acorta la esperanza de vida. Finalmente, la forma de osteopetrosis ligada al cromosoma X es extremadamente

rara, con solo unos pocos casos reportados. También hay un tipo intermedio de osteopetrosis, que com-

prende formas autosómicas recesivas más leves y dominantes con presentación temprana y grave (12).

TABLA # 1. OSTEOPETROSIS Y TRASTORNOS RELACIONADOS

Grupo / nombre del trastorno	Herencia	Gene(s)	Número OMIM*	Código ORPHANET	Notas
Osteopetrosis, formas neonatales o infantiles graves.	AR	TCIRG1 CLCN7 SNX10	259700 611490 615085	667	
Osteopetrosis, forma infantil, con afectación del sistema nervioso (OPTB5)	AR	OSTM1	259720	85179	Incluye osteopetrosis anterior con displasia neuraxonal infantil
Osteopetrosis, forma infantil, pobre en osteoclastos con deficiencia de inmunoglobulina (OPTB7)	AR	TNFRSF11A	612301	178389	
Osteopetrosis, forma intermedia	AR	TNFSF11 PLEKHM1 CLCN7	259710 611497 259710	667 210110	
Osteopetrosis con acidosis tubular renal (OPTB3)	AR	CA2	259730	2785	
Osteopetrosis, forma de inicio tardío tipo 2 (OPTA2)	AR	CLCN7	166600	53	
Osteopetrosis con displasia ectodérmica y defecto inmune (OLEDAID)	XL	IKBKG	300301	69088	
Osteopetrosis, forma moderada con adhesión leucocitaria defectuosa (LAD3)	AR	FERMT3	612840	99844	También se han informado mutaciones en RASGRP2 (PMID 18709451)
Displasia metafisaria osteosclerótica	AR	LRRK1	615198	500548	Condición heterogénea

* Online Mendelian Inheritance in Man, Adaptado de:(9)

Este grupo se caracteriza por una reabsorción ósea alterada como mecanismo común (relacionado con osteoclastos) y, por lo tanto, OPTA1 no está inclui-

do en este grupo; Nota: la osteomesopiconosis puede representar una forma de osteopetrosis.

TABLA # 2 GENES CAUSANTES DE OSTEOPETROSIS - DESCUBRIMIENTO, PATOGENESIS MOLECULAR Y FENOTIPO.

Gen	Año identificado	Función	Fenotipo Clínico
CA2	Venta et al. (1991)	Anhidrasa carbónica para la generación de H ⁺ en osteoclastos	Leve-moderada con acidosis tubular renal y calcificación intracraneal
ATP6i/TCIRG1	Frattoni et al. (2000)	H ⁺ + K ⁺ + ATPasa para el transporte de H ⁺ en la laguna de reabsorción	Infantil grave
CLCN7	Cleiren et al. (2001); Campos-Xavier et al. (2003)	Canal de cloruro para el transporte de Cl en la laguna	Adulto leve Infancia intermedia Infantil severo con neurodegeneración
OSTM1	Ramírez et al. (2004)	Asociado con CLCN7	Tipo infantil grave Neurodegeneración
RANKL	Sobacchi et al. (2007)	Induce NF kappa B a través del RANGO que conduce a la diferenciación de osteoclastos	Infantil severa
PLEKHM1	Van Wesenbeeck et al. (2007)	Importante para el tráfico vesicular y maquinaria de acidificación	Leve a moderada
Kindlin-3/FERM-T3	Mory et al. (2008)	Media la activación de la integrina y la diferenciación celular	Infantil severa Deficiencia inmune
RANK	Guerrini et al. (2008)	Receptor transmembrana para RANKL	Deficiencia inmune
CalDAG-GEF1	Kilic and Etzioni (2009)	Activa la vía RAS y estimula la diferenciación de osteoclastos	Infantil severa Deficiencia inmune
NEMO	Roberts et al. (2010)	Aumenta la formación de hueso por vía wnt	Displasia ectodérmica anhidrótica Linfedema Inmunodeficiencia
LRP5	Pangrazio et al. (2011)	Aumenta la formación de hueso por vía wnt	Leve a moderada
SNX10	Aker et al. (2012)	Responsable de la clasificación vesicular de la V-ATPasa de Golgi o de su focalización en el borde en cepillo	Infantil grave Variable

Modificado de: (10)

EPIDEMIOLOGIA

Aproximadamente ocho a 40 niños nacen en los Estados Unidos cada año con el tipo de osteopetrosis infantil maligno. En la población general, uno de cada 250,000 individuos nace con esta forma de osteopetrosis. Se han encontrado tasas más altas en

regiones específicas de Costa Rica, Medio Oriente, Suecia y Rusia. Los hombres y las mujeres se ven afectados en igual número.

El tipo adulto de osteopetrosis afecta a aproximadamente 1.250 personas en los Estados Unidos. La incidencia es de aproximadamente uno de cada

20,000 individuos. Los hombres y las mujeres se ven afectados en igual número. La forma de osteopetrosis ligada al cromosoma X afecta predominantemente a los hombres debido al modo de herencia de la mutación. Debido a la rareza de los casos, no hay estudios de toda la población (12).

EPIDEMIOLOGIA EN LATINOAMERICA

El ECLAMC (acrónimo en español de Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas) es una investigación clínica y epidemiológica en hospitales de defectos congénitos en Sudamérica que examina los nacimientos consecutivos (nacimientos vivos y mortinatos que pesan 500 gr o más) para identificar y registrar todos los lactantes con anomalías congénitas, incluidas las osteocondrodisplasias (OCD). Durante el período de 8 años de este estudio, 132 hospitales de nueve países sudamericanos (Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Ecuador, Paraguay, Uruguay y Venezuela) participaron en la red ECLAMC. La definición de trabajo utilizada para la osteocon-

drodisplasia fue: “una deficiencia de crecimiento clínicamente definida de inicio prenatal, asociada o no con la desproporción corporal”, y generalmente incluida en la Clasificación Internacional proporcionada por la International Skeletal Dysplasia Society. Para sopesar la precisión diagnóstica del tipo de osteocondrodisplasia, los casos se clasificaron en cuatro niveles de evidencia diagnóstica (NED) de la siguiente manera:
NED-1: casos con radiografías de buena calidad (con / sin fotos clínicas), y / o mutación positiva por prueba de ADN, y / o información de seguimiento sobre la evolución clínica capaz de definir un diagnóstico.
NED-2: casos con descripción clínica y radiológica satisfactoria (con / sin el tipo de OCD sugerido en el informe médico) suficiente para establecer un diagnóstico probable.
NED-3: casos que presentan una descripción clínica o radiológica textual (con / sin fotos clínicas).
NED-4: casos con diagnóstico sugerido y con / sin recurrencia familiar, pero insuficiente o ausente información clínica y radiológica y fotos clínicas. Este nivel también incluye casos sin diagnóstico sugerido, pero con imágenes clínicas / radiológicas solo suficientes para hacer un diagnóstico de OCD.

Tabla I. Distribución de las OCD por grupos de diagnóstico según la clasificación internacional, con algunas modificaciones y por nivel de evidencia de diagnostico (NED)

NED-1	NED-2	NED-3		NED-4	TOTAL			
-	-	N	%	-x	N	%	Tasa	IC 95%
-	-	1	0.8	-	1	0.2	0.06	0.00-0.26

Adaptado de: (13)

EPIDEMIOLOGÍA EN COLOMBIA

En el país encontramos algunos casos clínicos publicados (14),(15),(16),(17), (18)(19)(20),(21),(22),(23).

ETIOLOGÍA

La osteopetrosis está causada por un fallo en el desarrollo o función de los osteoclastos, y han sido identificadas mutaciones en al menos diez genes como causantes en humanos, responsables del 70% de los casos (24).

EL OSTEOCLASTO

Los osteoclastos (ver figura 2) son células gigantes multinucleadas que reabsorben los huesos, asegu-

rando el desarrollo y la remodelación continua del esqueleto y el nicho hematopoyético de la médula ósea. La actividad osteoclástica defectuosa conduce a osteopetrosis y falla de la médula ósea, mientras que el exceso de actividad puede contribuir a la pérdida ósea y la osteoporosis. Los osteoclastos que colonizan los centros de osificación fetal se originan a partir de progenitores eritro-mieloides embrionarios. Estos osteoclastos derivados de progenitores eritro-mieloides son necesarios para el desarrollo normal de los huesos y la erupción dental. Estudios recientes identifican el origen del desarrollo de los osteoclastos y un mecanismo que controla su mantenimiento en los huesos

después del nacimiento. Estos datos sugieren nuevas estrategias para rescatar la deficiencia de osteoclastos en la osteopetrosis y modular la actividad de los osteoclastos in vivo (25).

El sello histológico de estas afecciones son los restos de cartílago no reabsorbido en el tejido óseo maduro. Esto último también explica la fuerza reducida de los huesos que resulta en un aumento de la tasa de fracturas. Recientemente, también el número de osteoclastos se ha convertido en un importante discriminador entre diferentes formas, ya que la reabsorción ósea alterada puede estar presente por dos razones diferentes. Primero, la diferenciación de células madre hematopoyéticas a osteoclastos multinucleares completamente diferenciados puede verse alterada, lo que obviamente resulta en una forma de osteopetrosis pobre en osteoclastos. En segundo lugar, en algunas formas la osteoclastogénesis no es defectuosa, pero se altera el funcionamiento del osteoclasto diferenciado. En la mayoría de los casos, esto se relaciona con un proceso deteriorado de acidificación del compartimento extracelular entre el osteoclasto y el tejido óseo, ya que un entorno ácido con un pH de aproximadamente 4, es esencial para la resorción ósea.

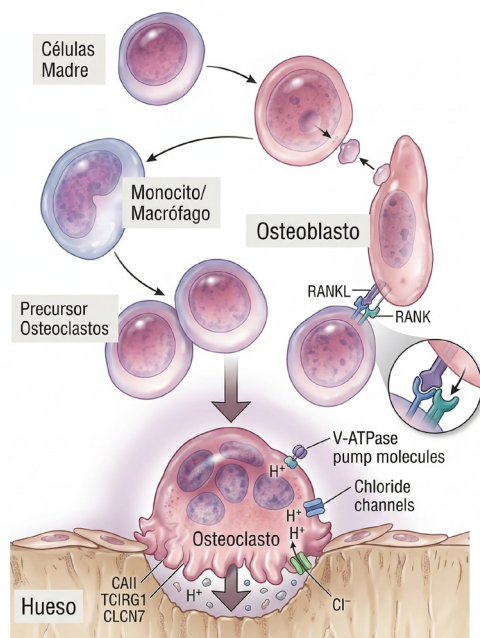


Figura 2. Moléculas que afectan la diferenciación y función de los osteoclastos.

La unión del activador del receptor del ligando del factor nuclear k-B (RANK) (RANKL) producido por

los osteoblastos al RANK en los precursores de osteoclastos induce la diferenciación de osteoclastos; En animales con defectos en estos genes, no se observan osteoclastos. En los trastornos de acidificación, incluidos los defectos en la anhidrasa carbónica II (CAII), la bomba de protones específicos de osteoclastos (codificada por *TCIRG1*, también denominada ATP6i) y el gen que codifica un canal de cloruro (*CLCN7*), no hay defectos primarios en la diferenciación. Adaptado de: (26)

FISIOPATOLOGÍA

La osificación endocondral da origen a los huesos largos, el esqueleto axial, el esqueleto apendicular y la mandíbula, a partir de un molde de tejido cartilaginoso. Por su parte, la osificación membranosa ocurre a partir del tejido conjuntivo y forma los huesos planos.

Estas células son responsables de la resorción ósea y ayudan al mantenimiento de un hueso sano, que se basa en un equilibrio entre la resorción ósea (por osteoclastos) y la formación de hueso (por otras células especializadas llamadas osteoblastos). El esqueleto humano se regenera completamente cada 10 años. En este contexto, los osteoclastos son esenciales para el recambio óseo (reemplazo de hueso viejo por hueso nuevo), remodelación ósea y reparación de microfracturas (12).

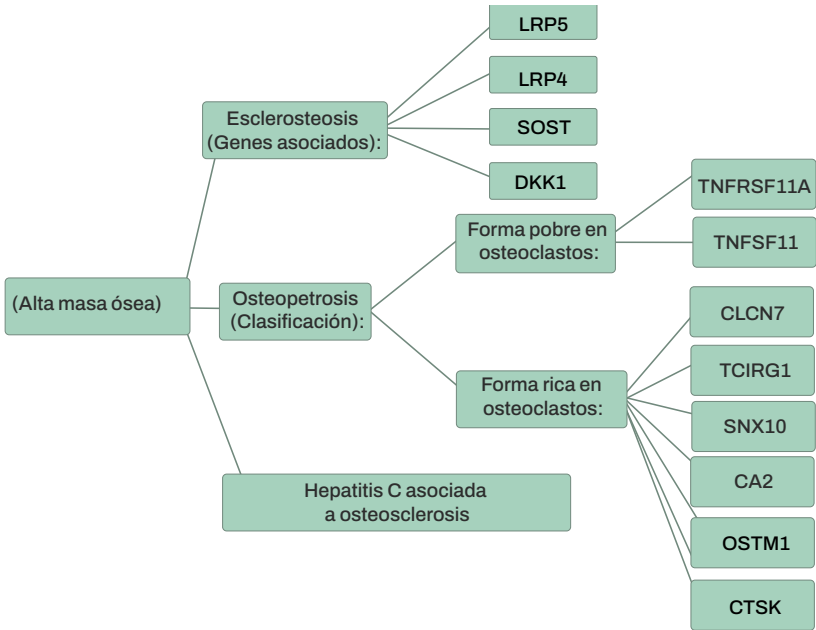
El reservorio de esqueleto humano comprende el 99% del calcio corporal total, que puede almacenar o liberar bajo la influencia estrictamente regulada de las hormonas, principalmente la hormona paratiroidea y la vitamina D, para mantener los niveles séricos dentro del rango fisiológico. En la osteopetrosis, la actividad defectuosa de los osteoclastos hace que el hueso no pueda movilizar su reserva de calcio y participar en la homeostasis normal del calcio, lo que da lugar a hipocalcemia y tetania y convulsiones resultantes. Paradójicamente, a pesar de los equilibrios marcadamente positivos de calcio y fósforo en todo el cuerpo en la osteopetrosis, tener reservas minerales bloqueadas de esta manera también priva al cuerpo del sustrato que necesita para mineralizar el hueso recién formado, lo que puede provocar raquitismo en la osteopetrosis autosómica recesiva, de lo contrario acertadamente conocido en este entorno como osteopetrorickets, la cual se desarrolla más típicamente en pacientes con mutaciones *TCIRG1* como resultado de una acidez gástrica reducida, que

a su vez disminuye la absorción de calcio (26).

Los trastornos de alta masa ósea son un grupo de enfermedades óseas clínicamente y genéticamente heterogéneas caracterizadas por una mayor densidad ósea en las radiografías, debido al sobre-

crecimiento óseo progresivo o la reabsorción ósea deteriorada, o ambas. Algunos casos de alta masa ósea son secundarios a otras enfermedades, como la infección crónica por el virus de la hepatitis C (27) (Ver figura 3).

FIGURA 3. TRASTORNOS DE ALTA MASA ÓSEA Y GENES IMPLICAD



Cada subgrupo de casos de alta masa ósea muestra características clínicas, radiológicas y bioquímicas distintivas. Alta masa ósea, debido al sobrecrecimiento óseo, se designó como esclerosteosis, como resultado de mutaciones localizadas en genes que participan de manera crítica en la vía de señal Wnt / beta-catenina. Las mutaciones en los genes que codifican factores relevantes para la diferenciación y maduración de los osteoclastos, o críticos para la acidificación y reabsorción de los osteoclastos, pueden conducir a la osteopetrosis. La osteosclerosis asociada a la hepatitis C se caracteriza por un aumento generalizado en la masa ósea y niveles séricos marcadamente elevados de fosfatasa alcalina específica del hueso. Adaptado de: (27).

SIGNOS Y SÍNTOMAS

La osteopetrosis se caracteriza por huesos demasiado densos en todo el cuerpo. Los síntomas incluyen fracturas, baja producción de células sanguíneas y pérdida de la función del nervio craneal que causa ceguera, sordera y / o parálisis del nervio facial. Las personas afectadas pueden experimentar infecciones frecuentes de los dientes y el hueso de la mandíbula (12) La descripción fenotípica de esta enfermedad se basa en un análisis de la literatura biomédica y utiliza los términos de la Ontología del Fenotipo Humano (HPO). Las anomalías fenotípicas se presentan por orden de frecuencia de ocurrencia en la población de pacientes.

Tabla # 3. Signos y síntomas clínicos de la osteopetrosis

Muy frecuentes	Frecuentes	Ocasionales
• Morfología anormal del hueso cortical • Morfología anormal del nervio craneal • Morfología de diáfisis anormal • Osificación anormal del hueso de la pelvis • Anormalidad de la morfología de la epífisis • Anormalidad de las costillas • Anormalidad del cráneo • Anormalidad del tórax • Anormalidad de la columna vertebral • Anormalidad de las placas terminales vertebrales • Anormalidad de la morfología de la epífisis vertebral • Anormalidad de la visión • Dolor óseo • Parálisis del nervio craneal • Craneosinostosis • Fiebre • Retardo de crecimiento • Deficiencia auditiva • Hipocalcemia • Hipofosfatemia • Mayor densidad mineral ósea • Linfadenopatía • Macrocefalia • Osteomielitis • Osteopetrosis • Neuropatía periférica • Petequias • Fracturas recurrentes • Densidad mineral ósea reducida • Aspecto sándwich de cuerpos vertebrales • Placas vertebrales escleróticas	• Anormalidad de la dentición • Susceptibilidad a hematomas • Inmunodeficiencia • Leucocitosis • Persistencia de dientes primarios	• Anormalidad de la válvula pulmonar • Hipocelularidad de la médula ósea • Dientes cariados • Anormalidad coriorretiniana • Genu valgum • Discapacidad intelectual • Prognatia mandibular • Nistagmo • Osteoartritis • Acidosis tubular renal • Apnea del sueño • Esplenomegalia • Trombocitopenia

Modificado de: (24)

OSTEOPETROSIS AUTOSÓMICA RECESIVA; TIPO INFANTIL MALIGNO

El tipo más grave de osteopetrosis, el tipo infantil maligno, es evidente desde el nacimiento y, si no se trata, puede provocar la muerte en la primera década de la vida. Los síntomas varían según el cambio genético exacto (mutación). Las personas afectadas pueden tener una cabeza anormalmente grande (macrocefalia). También pueden tener

hidrocefalia, caracterizada por la inhibición del flujo normal de líquido cefalorraquídeo (LCR) dentro y un ensanchamiento (dilatación) anormal de los espacios cerebrales del cerebro (ventrículos), lo que provoca la acumulación de LCR en el cráneo y una presión potencialmente mayor sobre el cerebro. Los síntomas que afectan los ojos pueden incluir desgaste (atrofia) de la retina, ojos que parecen estar muy separados (hipertelorismo), ojos que sobresalen de

sus órbitas (exoftalmos), ojos cruzados (estrabismo), movimientos rítmicos involuntarios de los ojos (nistagmo) y ceguera (12).

OSTEOPETROSIS, AUTOSÓMICA DOMINANTE; TIPO ADULTO

Una forma más leve de osteopetrosis, el tipo adulto, generalmente se diagnostica al final de la infancia o la edad adulta. Hay predominio de los síntomas óseos, que incluyen osteosclerosis, fracturas después de un trauma mínimo (generalmente de las costillas y los huesos largos), osteomielitis (especialmente de la mandíbula) e hiperostosis craneal. En algunos casos, las personas afectadas pueden tener sacos llenos de pus en el tejido alrededor de los dientes (absceso dental). En muchos casos, los individuos pueden no presentar síntomas (asintomáticos)(12).

OSTEOPETROSIS, AUTOSÓMICA INTERMEDIA RECESIVA

El tipo intermedio generalmente se encuentra en niños y se puede heredar como un rasgo autosómico recesivo o autosómico dominante. La gravedad de la enfermedad es variable. Los síntomas pueden incluir endurecimiento anormal de algunos huesos;

fracturas osteomielitis especialmente de la mandíbula, rodillas que están anormalmente juntas y tobillos que están anormalmente separados (genu valgum) e hiperostosis craneal.(12)

OSTEOPETROSIS: RECESIVA LIGADA AL CROMOSOMA X

La osteopetrosis ligada al cromosoma X es extremadamente rara pero grave, con solo unos pocos casos reportados en todo el mundo. Además de los síntomas clásicos relacionados con la osteopetrosis, se asocia con inmunodeficiencia, retención de líquidos localizada e hinchazón de los tejidos (linfedema), así como anomalías del cabello, la piel, las uñas y las glándulas sudoríparas (displasia ectodérmica).(12)

TRASTORNOS RELACIONADOS

Los síntomas de los siguientes trastornos pueden ser similares a los de la osteopetrosis. Las comparaciones pueden ser útiles para un diagnóstico diferencial (Tabla # 3).

Melorreostosis	Osteopoiquilosis	Osteogénesis imperfecta	Osteopetrosis con acidosis tubular renal
Trastorno raro que resulta del desarrollo anormal de la capa externa del hueso (corteza) que se vuelve hiperdensa y ensanchada. También afecta los tejidos blandos circundantes. Se caracteriza por la deformidad de una o más extremidades, con dolor y restricción del movimiento de la extremidad afectada. Suele ocurrir esporádicamente.	También conocida como “huesos manchados”, es un trastorno poco frecuente que puede ocurrir junto con la melorreostosis. Generalmente sin síntomas aparentes, se puede descubrir osteopoiquilosis durante el examen de rayos X. El diagnóstico generalmente se realiza entre las edades de 15 y 60 años. Aparecen sombras irregulares en las radiografías de los huesos de las muñecas y los tobillos, los huesos de los dedos de las manos y los pies, los huesos largos, la pelvis, el cráneo y / o las costillas (los huesos de la columna están libres). Estas manchas tienen menos de un centímetro de diámetro y generalmente tienen una densidad uniforme. Los nódulos de crecimiento óseo pueden crecer o disminuir y desaparecer. La osteopoiquilosis puede heredarse en un patrón genético autosómico dominante; existen formas esporádicas también.	Conocida como “enfermedad del hueso quebradizo”, es un grupo de trastornos hereditarios del tejido conectivo caracterizados por una fragilidad ósea inusual y tendencia a fracturarse. Tradicionalmente, la enfermedad se ha reconocido en dos formas: osteogénesis imperfecta congénita, que es evidente al nacer, y osteogénesis imperfecta tardía, que se manifiesta generalmente en la primera infancia con síntomas más leves. Sin embargo, es importante tener en cuenta que hoy en día, 17 formas de osteogénesis imperfecta se distinguen por diferentes hallazgos genéticos y clínicos.	También conocida como deficiencia de anhidrasa carbónica II y síndrome de Guibaud-Vainsel, es un trastorno hereditario raro caracterizado por fracturas múltiples en los primeros años de vida. Los bebés afectados muestran una acumulación anormal de ácido en el cuerpo (acidosis metabólica), incluso dentro de los tubos de los riñones (acidosis tubular renal). Los hallazgos físicos asociados con el trastorno incluyen baja estatura, osteosclerosis, hepatoesplenomegalia, dientes superiores e inferiores que no se encuentran adecuadamente (maloclusión), hiperostosis craneal y / o anemia. Algunos niños afectados pueden tener discapacidad intelectual y calcificaciones cerebrales. La osteopetrosis con acidosis tubular renal se hereda como un rasgo autosómico recesivo.

Tabla # 4. Diagnóstico diferencial osteopetrosis

Adaptado de: (12)

Otros diagnósticos alternativos incluyen: fluorosis, envenenamiento por berilio, plomo o bismuto, mielofibrosis, enfermedad de Paget (forma esclerosante); y neoplasias (linfoma, metástasis de cáncer osteoblástico) (24).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de osteopetrosis se basa en una evaluación clínica exhaustiva, una historia clínica detallada del paciente y una variedad de pruebas especializadas, como imágenes de rayos X y medición de la densidad de masa ósea (DMO), que aumenta. Los hallazgos de la radiografía esquelética

son muy específicos y se consideran suficientes para hacer un diagnóstico. Los hallazgos bioquímicos como el aumento de la concentración de creatinina

quinasa BB isoenzima y la fosfatasa ácida resistente a tartrato (TRAP) también pueden ayudar a hacer el diagnóstico.

HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

Deformidad ósea
Fracturas
Huesos densos
Obliteración de la médula ósea
Alteración en la morfología ósea: cortical engrosada, apariencia de “hueso dentro de hueso” (no patognomónico)
Engrosamiento de diploe (Rx de cráneo-TC-RM)
Hipoplasia de senos paranasales y celdilla mastoideas
Aumento difuso de la densidad ósea en todo el esqueleto en Rx

Adaptado de (28).

CARACTERÍSTICA DE IMAGEN

Hallazgos en ecografía y TC de abdomen	Hepatoesplenomegalia
TC óseo	• Marcado engrosamiento cortical • En el cráneo con afectación en la bóveda y principalmente la base • Disminución de la amplitud de los agujeros del cráneo
Hallazgos en RM	• Hueso esclerótico con baja intensidad de señal en todas las secuencias. • Hepatoesplenomegalia (hematopoyesis extramedular)
<i>La mejor herramienta de imagen es la radiografía simple</i>	

Modificado de: (28)(29).

Pruebas clínicas y evaluación

Las pruebas genéticas pueden identificar la mutación en más del 90% de los casos: esto puede identificar formas de osteopetrosis con asociaciones clínicas o complicaciones únicas y dirigir el plan de manejo. A veces se realiza una biopsia ósea para confirmar el diagnóstico, pero no se realiza de forma rutinaria, ya que es un procedimiento invasivo con riesgos no despreciables.

Una vez que se realiza el diagnóstico, se deben realizar los siguientes análisis de sangre: calcio sérico,

hormona paratiroidea, fósforo, creatinina, 25-hidroxivitamina D, hemograma completo con diferencial, isoenzimas de creatina quinasa (específicamente la isoenzima BB de la creatina quinasa) y lactato deshidrogenasa. Estas mediciones determinarán la necesidad de suplementación y derivación a especialistas. La resonancia magnética basal del cerebro debe organizarse para evaluar la afectación del nervio craneal, la hidrocefalia y las anomalías vasculares. El diagnóstico prenatal es teóricamente posible en familias en las que se ha identificado la mutación

genética (12).
 En ausencia de pruebas genéticas o hallazgos radiográficos típicos, se han encontrado ni-veles elevados de lactato deshidrogenasa, aspartato aminotransferasa, fosfatasa ácida re-sistente a tartrato (actualmente no disponible clínicamente), así como la isoenzima BB de creatina quinasa cuando se normaliza para la edad para correlacionarse con osteopetrosis autosó-

mica dominante debido a defectos de *CLCN7* pero no a otras enfermedades óseas esclerosantes. Sin embargo, no se ha demostrado que los niveles de estos biomarcadores se correlacionen con la gravedad de la enfermedad o aclaren el estado del portador, y la normalidad no descarta la presencia de una mutación en *CLCN7* (26).

Tabla 3. Evaluaciones para la detección y monitoreo Intervenciones terapéuticas en pacientes con osteopetrosis.

Intervención	Tiempo
Calcio sérico	Al diagnóstico y cada 6-12 meses (cada 3 meses durante la terapia con calcitriol)
Fósforo sérico	Al diagnóstico y cada 6-12 meses (cada 3 meses durante la terapia con calcitriol)
Creatinina sérica	En el momento del diagnóstico (cada 3 meses durante la terapia con calcitriol)
25 (OH) D	En el momento del diagnóstico y cada 6-12 meses
Hormona paratiroidea	Al diagnóstico y cada 6-12 meses
Hemograma completo	En el momento del diagnóstico y cada 6-12 meses
Creatina quinasa isoenzima BB	En el momento del diagnóstico
Lactato deshidrogenasa	En el momento del diagnóstico
Resonancia magnética para evaluar los nervios ópticos	En el momento del diagnóstico y según lo indicado clínicamente
Relación calcio / creatinina urinaria (aleatoria o 24 h)	Al inicio del calcitriol y cada 3 meses durante la terapia con calcitriol
Ecografía renal	En el momento del diagnóstico y cada 12 meses en pacientes con mutaciones ACII* (cada 12 meses durante la terapia con calcitriol)

***ACII: anhidrasa carbonica II , Adaptado de: (26)**

ENFOQUE MULTIDISCIPLINARIO

La atención óptima de pacientes con osteopetrosis requiere la participación de un equipo multidisciplinario que, dependiendo de la mutación y las comorbilidades clínicas, puede incluir especialistas en endocrinología, oftalmología, genética, odontología, cirugía ortopédica, neurología, neurocirugía, otorrinolaringología, hematología, enfermedades infecciosas, nefrología, manejo del dolor y pediatría del desarrollo. Recomendamos evaluaciones para todos los pacientes por especialistas en endocrinología, oftalmología, genética y odontología en el momento del diagnóstico inicial.

TERAPIAS ESTÁNDAR

TRATAMIENTO

La mayoría de las formas osteopetróticas son causadas por la disfunción de los osteoclastos, mientras que una proporción menor de los casos son causadas por la osteoclastogénesis alterada. La tabla # 3 resume las principales características clínicas en diversas formas de osteopetrosis. Como los osteoclastos se derivan del linaje mieloide, el TCMH es el tratamiento recomendado. Un TCMH exitoso permite el injerto de precursores de osteoclastos derivados de donantes, que diferencian aún más y dan lugar a osteoclastos maduros funcionales, lo que

resulta en remodelación ósea y hematopoyesis. Sin embargo, el TCMH está contraindicado en pacientes con enfermedad neurodegenerativa primaria (Tabla #3). Dado que los defectos neurológicos secundarios no se rescatan mediante trasplante, el diagnóstico genético y el TCMH deben realizarse lo antes posi-

ble. Con este fin, el trasplante de Celulas Madre Hematopoyética en el útero puede representar en la opción terapéutica futura como lo demuestran los estudios preclínicos exitosos realizados en el modelo de ratón oc / oc (30).

TABLA #3

Gen	Osteopetrosis autosómica recesiva	Gravedad general de la enfermedad	Defectos hematológicos	Defectos visuales	Hipocalcemia	Retraso del crecimiento	Neurodegeneración primaria
TCIRG1	Forma rica en osteoclastos	Frecuentemente severa	Severa	Leve - Severa	Severa	Leve - Severa	No
CICN7	Forma rica en osteoclastos	Severa - Leve	Leve - Severa	Leve - Severa	Severa	Leve - Severa	Si
OSTM1	Forma rica en osteoclastos	Severa	Leve - Severa	Leve - Severa	Moderada	Leve - Severa	Si
SNX10	Forma rica en osteoclastos	Variable	Severa	Severa	Leve	Leve	No
CAII	Forma rica en osteoclastos	Moderada	Ninguno	Leve	Leve	Moderada	Calcificación cerebral
PLE-KHM1	Forma rica en osteoclastos	Leve	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno a moderado	No
FER-MT3	Forma rica en osteoclastos	Severa	Severa	Leve	Leve	Leve	No
NEMO	Forma rica en osteoclastos	Severa	Severa	Ninguno	Leve	Moderado	No
TNFR-SF11A/RANK	Forma pobre en osteoclastos	Frecuentemente severa	Leve	Leve	Leve	Moderado	No
TN-FSF11/RANKL	Forma pobre en osteoclastos	Intermedia	Leve	Leve	Leve	Severo	No

Modificada de: (30)

CALCIO Y ERGOCALCIFEROL / COLECALCIFEROL.

Recomendamos calcio y vitamina D como terapia de primera línea para el tratamiento de la hipocalcemia y el hiperparatiroidismo secundario en pacientes con osteopetrosis. Sugere-mos que se considere la administración de suplementos de calcio cuando la ingesta dieté-tica esté por debajo de las dietas diarias recomendadas. Sugerimos que se administre vi-tamina D (es decir, ergocalciferol o colecalciferol) para mantener los niveles de 25 (OH) D a > 30 ng / ml (26).

CALCITRIOL

Sugerimos que el calcitriol no se use en dosis altas para el tratamiento de la osteopetrosis (26).

TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS

En la actualidad, la única cura establecida para la osteopetrosis infantil maligna autosómica recesiva es el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) para casos específi-cos. La insuficiencia de la médula ósea y la edad, el diagnóstico de 1 año son indicaciones principales para referirse a un centro especializado con experiencia en el tratamiento de TCMH de pacientes con osteopetrosis. Históricamente, los mejores resultados se han lo-grado utilizando un donante de médula ósea genotípicamente idéntico a HLA, que no está comúnmente disponible.

Esto permite la restauración de la resorción ósea por osteoclastos derivados de donantes. Los estudios genéticos son importantes para determinar si el TCMH es apropiado, ya que ciertas mutaciones específicas no se beneficiarán del trasplante (las del gen RANKL); además, algunos pacientes (todos aquellos con mutaciones en el gen *OSTM1* y algunos con dos mutaciones en el gen *CLCN7*) desarrollan neurodegeneración progresiva, que no se cura con TCMH. En las formas leves de osteopetrosis, es importante sopesar los ries-gos y beneficios, ya que pueden no garantizar los riesgos peligrosos asociados con el TCMH, como el rechazo, infecciones graves y niveles muy altos de calcio en la sangre que conducen a una tasa de mortalidad significativa en el primer año. Para los pacientes en los que se ha considerado que el TCMH no es apropiado, se pueden considerar los cor-ticosteroides, pero no hay pruebas suficientes para respaldar su uso de rutina (12).

CORTICOSTEROIDES

La terapia con corticosteroides puede considerarse como una terapia secundaria a TCMH en casos de osteopetrosis infantil severa en quienes se determina que TCMH no es apro-piado (26).

Interferon Gamma-1 β

Fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. En el 2000, para retrasar la progresión de la enfermedad en individuos con osteopetrosis infantil malig-na grave (12) y se encuentra comercializado en Colombia con esta indicación aprobada por el INVIMA.

Diagnóstico prenatal

El diagnóstico prenatal es posible si se conocen las mutaciones causantes de la enferme-dad en la fami-lia (24).

CONSEJO GENÉTICO

Estas condiciones se pueden heredar como rasgo autosómico recesivo, dominante o liga-do al cromoso-ma X, siendo las formas más graves las autosómicas recesivas (24).

PRONÓSTICO

Las formas infantiles graves de osteopetrosis están asociadas con una reducción de la es-peranza de vida, la mayoría de niños no tratados fallecen en la primera década de la vida como consecuencia de la supresión de la medula ósea. La esperanza de vida en las for-mas de aparición adulta no tiene alteracio-nes (24).

TERAPIAS EN INVESTIGACIÓN

Hay estudios en curso sobre el uso de la tera-pia génica, principalmente en pacientes que no se beneficiarían del trasplante de células madre hema-topoyéticas o que no tienen un donante compatible, pero siguen siendo experimentales. Además, los grupos están investigando el uso de interferón Gam-ma-1 β para la osteopetrosis no infantil: aunque experimental, se ha informado que mejora la función inmune y aumenta la resorción ósea (12)

De acuerdo a información de estudios clínicos en curso incluidos en bases de US, Europa y otras: Según información contenida en www.clinicaltrials.gov. Con el identificador NCT02171104, titulado "MT2013-31: Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Inherited Metabolic Disorders and Severe Osteopetrosis Following Conditioning With

Busulfan (Therapeutic Drug Monitoring), Fludarabine +/- ATG". Otro estudio en la base: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search> de Europa es el identificado como EudraCT Number: 2016-003226-16 denominado "follow-up of phase I/II study of CaspaCi-de T cells from an HLA-partially matched family donor after negative selection of TCR $\alpha\beta^+$ T cells in pediatric patients affected by hematological disorders".

Se necesitan desesperadamente estudios sobre la progresión de la enfermedad y los efectos de las terapias de apoyo actuales. A pesar de una extensa revisión de la literatura, la mayoría de nuestras recomendaciones se basan únicamente en la opinión de expertos y, en algunas áreas, pequeñas series de casos. Se necesita un estudio longitudinal multicéntrico de una gran cohorte de pacientes con osteopetrosis no infantil para definir mejor la progresión de la enfermedad, cuantificar la respuesta a las terapias de apoyo actuales y proporcionar datos de historia natural para ser utilizados en futuros ensayos clínicos terapéuticos.

ANEXOS

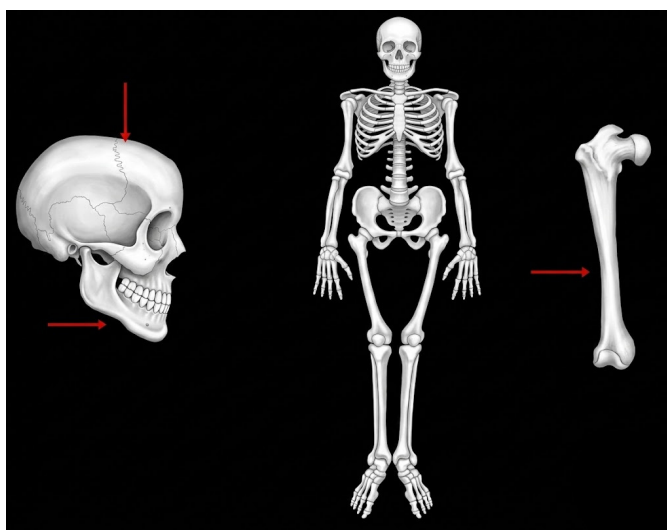


Figura 4. Diagrama esquemático que ilustra la afectación esquelética en la Osteopetrosis. Se resalta el engrosamiento del cráneo (calota y base craneal) y la hiperostosis de los huesos largos (flecha en el fémur). El esqueleto axial y apendicular completo se muestra con aumento de la densidad.



Figura 5 El cráneo, la calota y la base del cráneo son escleróticas (osteocondensantes) las fontanelas y suturas son anchas. Se observa micrognatia y el Angulo obtuso son características de esta patología a nivel del maxilar inferior. Los huesos de la cara son hipoplásicos y los senos paranasales son pequeños, en algunos casos pueden simular un antifaz.



Figura 6 Osteopetrosis Autosómica Recesiva (forma infantil maligna). Radiografía anteroposterior de cráneo que muestra una osteoesclerosis generalizada y severa. Nótese el aumento difuso de la densidad ósea en la calota y la base del cráneo, con pérdida de la diferenciación normal de las estructuras óseas

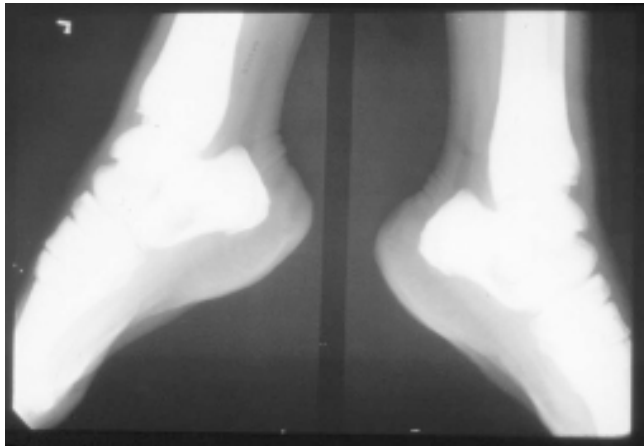


Figura 6. Radiografía lateral de ambos pies que demuestra una osteoesclerosis generalizada y severa. Nótese el aumento difuso de la densidad que afecta a todos los huesos del tarso, metatarso y falanges, con obliteración completa de las cavidades medulares y pérdida de la arquitectura trabecular normal.



Figura 7 Radiografía AP de miembros inferiores que muestra una severa osteoesclerosis

generalizada con un marcado defecto de modelado metafisario, resultando en la clásica deformidad en “matraz de Erlenmeyer.”

REFERENCIAS:

1. Boulet C, Madani H, Lenchik L, Vanhoenacker F, Amalnath DS, de Mey J, et al. Sclerosing bone dysplasias: genetic, clinical and radiology update of hereditary and non-hereditary disorders. Br J Radiol [Internet]. junio de 2016;89(1062):20150349
2. Oscar P. Osteopetrosis. Rev méd Hosp Nac Niños [Internet]. 1999;34:69-75. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1017-85461999000100008&lng=en
3. Ibers-Schönberg. Imágenes de rayos X de una enfermedad ósea rara. Munchen med. Wchnschr; 1904. 365 p.
4. Albers-Schönberg. Una enfermedad general del esqueleto hasta ahora no descrita en la imagen de rayos X. Fortschr. a.d. Geb. d. Rontgenstrahlen; 1907. 26 p.
5. Karshner, G R. Osteopetrosis. Roentgenol Radium Ther. 1926;15(5).
6. Maizlin Z V., Cooperberg PL, Clement JJ, Vos PM, Coblenz CL. People behind Exclusive Eponyms of Radiologic Signs (Part I). Can Assoc Radiol J [Internet]. 1 de octubre de 2009;60(4):201-12. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1016/j.carj.2009.06.009>
7. Scully C, Langdon J, Evans J. Marathon of Eponyms: 1 Albers-Schönberg disease (osteopetrosis). Oral Dis [Internet]. abril de 2009;15(3):246-7. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1601-0825.2009.01528.x>
8. Cadogan M. Heinrich Ernst Albers-Schönberg. Life in the fast lane. 2019.

9. Mortier GR, Cohn DH, Cormier Daire V, Hall C, Krakow D, Mundlos S, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. *Am J Med Genet Part A* [Internet]. 21 de diciembre de 2019;179(12):2393-419. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajmg.a.61366>
10. Aggarwal S. Skeletal dysplasias with increased bone density: Evolution of molecular pathogenesis in the last century. *Gene* [Internet]. octubre de 2013;528(1):41-5. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378111913005660>
11. MedGen-NCBI[^]. Osteopetrosis (Concept Id: C0029454) [Internet]. National Center for Biotechnology Information. U.S. National Library of Medicine. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/medgen/18223
12. Ton Y, Sobacchi C. Osteopetrosis. National Organization for Rare Disorders.
13. Barbosa-Buck CO, Orioli IM, da Graça Dutra M, Lopez-Camelo J, Castilla EE, Cavalcanti DP. Clinical epidemiology of skeletal dysplasias in South America. *Am J Med Genet Part A* [Internet]. mayo de 2012;158A(5):1038-45. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajmg.a.35246>
14. Guzmán Durán J, Navarro Navarro A. Osteopetrosis en hueso temporal: reporte de caso. *Acta Otorrinolaringol cabeza cuello* [Internet]. 2018;36(3):133-44. Disponible en: <http://52.32.189.226/index.php/acorl/article/view/331>
15. Mejía-Vallejo J, Calvo E, Restrepo JF, Iglesias-Gamarra A. Enfermedades osteocondensantes: una nueva visión clínico-radiológica soportada en la genética y la inmunosteología. *Rev Colomb Reumatol* [Internet]. marzo de 2009;16(1):46-60. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0121812309701185>
16. Sanchez A, Perez J, Peña M. Enfermedades osteocondensantes de patogenia no conocida. *Acta Médica Colomb*. 1980;5(2, Suplemento B):305-22.
17. Bejarano NS, Jaramillo LF, Duque MQ, Peñaranda-Parada E, Quintana G, Rondón H. F, et al. Enfermedades osteocondensantes con compromiso de huesos largos: presentación de dos casos y revisión de la literatura. *Rev Colomb Reumatol* [Internet]. septiembre de 2011;18(3):234-46. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0121812311700561>
18. Pardo C, Florez FR. Conceptos actuales sobre osteopetrosis. *Rev Colomb Radiol*. 2006;16:1723-8.
19. Farfán MA, Olarte CM, Pesantez RF, Suárez S, Vallejo L. Recommendations for fracture management in patients with osteopetrosis: case report. *Arch Orthop Trauma Surg* [Internet]. 4 de marzo de 2015;135(3):351-6. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00402-014-2144-z>
20. Rengifo M. Osteopetrosis, la importancia de los hallazgos radiológicos, reporte de caso. 2017.
21. Lazala O, Hernández M. Dispositivo intra-medular en Osteopetrosis: Reporte de un caso y revisión de la literatura. 2018.
22. Zambrano A, Et A. Osteopetrosis autosómica dominante tipo II (enfermedad de Albers-Schönberg), *Ac. Acta médica Colomb*. 2003;28(2):83-6.
23. Pino R, Et A. Osteopetrosis de forma recesiva maligna. *Orphanet*. Osteopetrosis.
24. Jacome-Galarza CE, Percin GI, Muller JT, Mass E, Lazarov T, Eitler J, et al. Developmental origin, functional maintenance and genetic rescue of osteoclasts. *Nature* [Internet]. 10 de abril de 2019;568(7753):541-5. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/s41586-019-1105-7>

-
- 25.** Wu CC, Econs MJ, DiMeglio LA, Insogna KL, Levine MA, Orchard PJ, et al. Diagnosis and Management of Osteopetrosis: Consensus Guidelines From the Osteopetrosis Working Group. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1 de septiembre de 2017;102(9):3111-23. Disponible en: <http://academic.oup.com/jcem/article/102/9/3111/3892399/Diagnosis-and-Management-of-Osteopetrosis>
- 26.** Chen X, Yu H, Yu X. A Review of the Clinical, Radiological and Biochemical Characteristics and Genetic Causes of High Bone Mass Disorders. *Curr Drug Targets* [Internet]. 16 de abril de 2018;19(6):621-35. Disponible en: <http://www.eurekaselect.com/159271/article>
- 27.** Martin D, Chapman T. Infantile osteopetrosis on head CT. *Pediatr Radiol* [Internet]. 23 de marzo de 2009;39(3):308-308. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00247-008-1085-5>
- 28.** Chiodo D, DiRocco M, Gandolfo C, Morana G, Buzzi D, Rossi A. Neuroimaging Findings in Malignant Infantile Osteopetrosis due to OSTM1 Mutations. *Neuropediatrics* [Internet]. junio de 2007;38(3):154-6. Disponible en: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2007-990267>
- 29.** Penna S, Capo V, Palagano E, Sobacchi C, Villa A. One Disease, Many Genes: Implications for the Treatment of Osteopetroses. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 19 de febrero de 2019;10. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2019.00085/ful>



PICNODISOSTOSIS A TRAVÉS DE LA VIDA DE: HENRI MARIE

RAYMOND DE TOULOUSE-LAUTREC-MONFA

Antonio Iglesias-Gamarra¹

Escribir la biografía de un paciente para describir la picnodisostosis es un ejercicio válido y enriquecedor, pues constituye una forma humana y directa de entender esta patología.

Hijo de una familia noble, cuya casa se encontraba cerca de Albi, sobre el río Tarn, en el sur de Francia, cerca de Toulouse; la información sobre los Lautrec al parecer los señala como descendientes de Carlomagno y relacionados con la familia real inglesa a través de Enrique VI. Su madre, Adèle Tapié de Céleyran, se casó con el conde de Toulouse y vizconde de Lautrec, Alphonse; de cuya descendencia se mencionan sus orígenes nobles (1). La familia de su madre estaba compuesta por terratenientes, y los padres de Henri Marie Raymond eran primos hermanos. Una de las hermanas del padre se casó con un hermano de Adèle y, de los 14 hijos de su descendencia, ninguno tuvo una enfermedad congénita de los huesos, salvo una pariente mujer con enanismo. Los hombres de la familia Toulouse-Lautrec tenían una marcada inclinación artística (1-3).



Retrato. de la infancia del célebre artista Henri de Toulouse-Lautrec, tomado antes de que problemas genéticos y fracturas detuvieran su crecimiento. La imagen ilustra un artículo que explora la “tragedia y brillantez” de su vida y carrera.

Foto del artículo “Tragedy & Brilliance: The Life of Henri de Toulouse-Lautrec” en el blog del Driehaus Museum.

Henri nació el 24 de noviembre de 1864, en el Hôtel du Bosc en Albi. El nacimiento fue prolongado, pero normal. Fotografías a la edad de 2 y 5 años muestran un muchacho normal, aun cuando su cabeza era un poco más grande que lo usual, y a los 5 años sus fontanelas no se habían cerrado. En 1872, su familia se trasladó a París; Henri tenía 8 años y creció en una casa cerca al Hôtel Perey, próxima a la calle Faubourg Saint-Honoré. Estudió en el Liceo Fontaines, con Louis Pascal, un primo de su madre (1-3). En el segundo año conoció a Maurice Joyant, quien sería restaurador del museo de Albi y quien describiría posteriormente su biografía. Solo a sus 11 años, el 22 de septiembre de 1875, le menciona a su madre cierta preocupación sobre sus piernas.

Toda su vida la dedicó a la pintura. A los 13 años medía 4 pies, 11 ½ pulgadas (aprox. 1,51 m), que era un promedio para su edad. A los 13 años y medio sufrió una fractura del muslo izquierdo. En agosto de 1879, en Barèges, mientras caminaba con su madre, tuvo una fractura de la pierna derecha (4).

El año 1880 fue productivo, llegando a pintar no menos de 350 individuos. En 1881, decidió dedicarse a la pintura y al arte, y en 1882 viajó a París para estudiar con René Princeteau. A través de un amigo, Louis Forain, conoció a Degas, quien tenía el talento para pintar la vida nocturna de París, especialmente los teatros y cafés (1-4). Posteriormente, a los 20 años, tomó un apartamento en Montmartre con René Grenier y su esposa, quien era una modelo de Degas; para 1886 tenía su propio estudio y en esa

¹ Profesor Titular de la Facultad Medicina, Universidad Nacional, BogotáColombia

época conoció a Van Gogh, quien era 10 años mayor que él (1-4).

Henri se dedicó a pintar la vida nocturna de París, y el año de 1885 fue uno de los años más productivos para Manet, Toulouse-Lautrec y Degas. Fueron los fundadores de una nueva escuela de pintura: el impresionismo. Henri conoció a algunas modelos para sus cuadros, como Suzanne Valadon y la madre de Maurice Utrillo (1-4). Su póster en el Moulin Rouge y la danza lo hicieron famoso. En 1899 fue hospitalizado en una clínica privada por delirium tremens en el asilo de Neuilly.

SU ENFERMEDAD

No se sabía el nombre de la enfermedad. En 1951, Sir Thomas Fairbank, en el *Atlas of General Affection of the Skeleton*, describe en la página 31 la enfermedad de Henri como osteopetrosis (5). En el caso de Toulouse-Lautrec, las fracturas eran abruptas y se localizaban en la extremidad inferior del fémur, especialmente en la epífisis, lo que interfiere con el crecimiento óseo. Ake Ahlberg, cirujano ortopedista en Malmö, fue el primero en sugerir retrospectivamente la osteopetrosis hacia 1965. Estas fracturas en estas áreas de la epífisis limitaron su crecimiento y su estatura. Además del diagnóstico de osteopetrosis, se planteó la posibilidad de melorreostosis y del síndrome de Albright.

En 1901, tuvo un cuadro convulsivo y un accidente cerebrovascular con hemiparesia. Contrajo sífilis en 1888 y tuvo una muerte temprana, antes de sus 37 años (1-5).

La investigación meticulosa de los profesores Maurice Lamy y su colaborador Pierre Maroteaux la denominaron picnodisostosis o Síndrome de Maroteaux-Lamy en 1962 (6). Históricamente, en la antigua Grecia, Esopo (620-564 a.C.), gran fabulista e historiador, pudo ser el primer paciente con esta entidad.

En el artículo *La Maladie de Toulouse-Lautrec*, escrito por los profesores Pierre Maroteaux y Maurice Lamy (6) en la revista *JAMA*, publicado el 1 de marzo de 1965, los profesores en forma magistral e “histórica”, lograron revisar la historia clínica de Henri y refutan los diversos diagnósticos, como los propuestos por Seedorff (1) de osteogénesis imperfecta. Al analizar las fracturas, la ausencia de alteración del tronco, el acortamiento de los dedos y la carencia de los dos componentes de la tríada de Van der Hoeve (escleras azules, sordera y fragilidad ósea), concluyeron que no correspondía a esta entidad, además de que la osteogénesis imperfecta suele ser autosómica dominante (1-6).

El diagnóstico de acondroplasia fue propuesto por Sejournet (2) en 1955, quien reconoce y propone el concepto de hipocondroplasia; término propuesto por Léri para describir una enfermedad, pero su fenotipo no es de una acondroplasia, ya que Henri no tenía la deformación craneofacial, ni la lordosis lumbar. Otro diagnóstico es el de displasia poliepifisiaria propuesta por Lévy (4), que tampoco encaja en el cuadro de Henri, especialmente porque esta enfermedad no compromete el cráneo; ni los datos eran compatibles con las acondroplasias o las lipocondrodistrofias. Henri fue hijo de dos primos, por ello su enfermedad es autosómica recesiva; al revisar su cráneo, su tronco, las manos y pies, al final Maroteaux y Lamy la denominaron picnodisostosis, como se conoce desde esa época (1-6).

Diagnóstico Propuesto	Autor / Año	Motivo de Descarte o Confirmación
Osteogénesis Imperfecta	Seedorff (1949)	Descartado por ausencia de escleras azules y sordera (tríada de Van der Hoeve), y por el patrón de herencia recesiva (no dominante).
Acondroplasia	Séjournet (1955)	Descartado por ausencia de lordosis lumbar marcada y falta de la deformidad facial típica (frente abombada clásica).
Osteopetrosis	Fairbank (1951)	Descartado porque las características clínicas y radiológicas no coincidían totalmente (ej. obliteración medular severa).
Picnodisostosis	Maroteaux & Lamy (1962)	Confirmado. Coincidencia fenotípica (acro-osteólisis, ángulo mandibular obtuso), fragilidad ósea y consanguinidad de los padres.

Tabla 1: Diagnóstico Diferencial Histórico

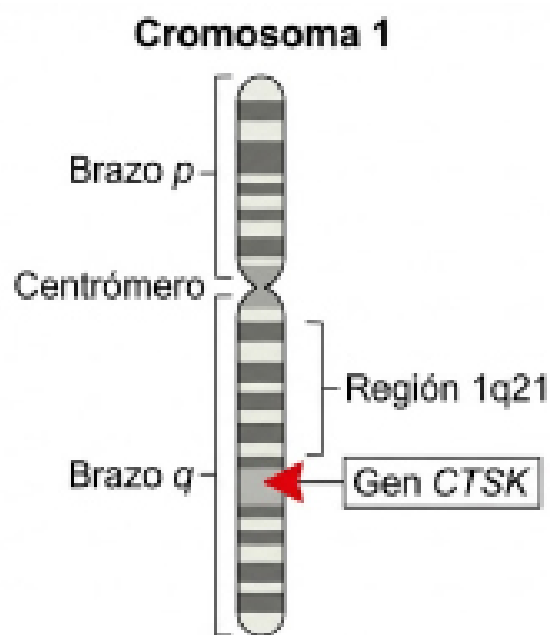
CÓMO ES LA ENFERMEDAD

La picnodisostosis es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por una desproporción de los miembros, lo que los hace pequeños de estatura, pero de gran inteligencia. Tienen además una cabeza grande, suturas craneales anchas, cierre tardío de la fontanela anterior, frente prominente y proptosis. El maxilar inferior se observa como un hueso no prominente, sino retraído (micrognatia); es fundamental observar esto junto con un incremento del ángulo del maxilar y mala oclusión dental. Presentan clavícula hipoplásica, acro-osteólisis de las falanges distales (total o parcial) y uñas hipoplásicas. El tronco de los pacientes no se altera durante el crecimiento de los huesos. Estos pacientes tienen un incremento de la densidad ósea; a pesar de ello, tienen una predisposición a la fragilidad de los huesos, con tendencias a las fracturas. Los niños y adultos con picnodisostosis tienen dificultad para respirar por la hipoplasia medio-facial y la micrognatia, lo que nos permite pensar en este diagnóstico.

La denominación se origina de la palabra griega Pycnos que significa "huesos densos". Debido a la densidad ósea generalizada, se confundió con la osteopetrosis y con la disostosis cleidocraneal, debido a la hipoplasia clavicular y persistencia de las fontanelas. El reconocimiento fue realizado por Montanari en 1923, al describir más de 100 pacientes y 50 familiares. Se observa la consanguinidad y por ello la herencia autosómica recesiva. En 1962, Maroteaux y Lamy definen el nombre; seguido por los estudios de Elmore en 1967 y Sedano y cols. en 1968.

ETIOLOGÍA

La picnodisostosis es causada por la inactivación generada por la mutación del gen de la catepsina K (CTSK) (*601105), localizada a nivel del cromosoma 1q21 (7).



ASPECTOS CLÍNICOS

La corta estatura es uno de los hechos sobresalientes para su diagnóstico y su altura oscila entre 130 cm y 150 cm; las falanges de los dedos son cortas con acro-osteólisis. Además, se observa hipoplasia de la nariz, *genu valgo* y *pectus excavatum*.

El cráneo es grande, sobresalen los huesos frontales y occipital, la nariz es como un garfio y el maxilar inferior es pequeño. El ángulo del maxilar es obtuso,

mientras los ojos pueden tener un exoftalmos con las escleras algo azules, paladar hendido y existe una mala oclusión; las caries son comunes a pesar de las diferencias de casos por la diversidad étnica. Las características mencionadas anteriormente son parecidas. La salud en general es aceptable, pero con tendencia a las fracturas.

RADIOLOGÍA

La esclerosis ósea, o mejor la osteocondensación, genera un disturbio del modelamiento óseo. La esclerosis suele ser menos grave que en la osteopetrosis, y se incrementa durante el crecimiento. Estos hallazgos fueron bien revisados por Maroteaux y Fauré en 1973.

CRÁNEO

El cráneo, la calota y la base son escleróticos o condensantes. Las fontanelas y las suturas, especialmente la lambdoidea, son anchas y durante la niñez se puede pensar en un diagnóstico equivocado de hidrocefalia. Las fontanelas persisten durante la adultez y los huesos wormianos son evidentes en el área parietal. La micrognatia y el ángulo obtuso del maxilar inferior son características de esta enfermedad. Los huesos de la cara son hipoplásicos y los senos paranasales son pequeños.

COLUMNA

Los huesos son escleróticos, pero se conservan las áreas transversales. En el adulto, los cuerpos vertebrales en su aspecto anterior y posterior conservan su concavidad; los arcos neurales no se fusionan adecuadamente y la espondilolistesis en la región lumbosacra no es común (aunque posible).

TÓRAX Y PELVIS

Las costillas son escleróticas y densas; la porción lateral es hipoplásica. En la pelvis, el acetábulo es angulado y la coxa vara es frecuente.

MIEMBROS

Estos son muy característicos de la picondisostosis. La cortical de los huesos es densa y las cavidades medulares están disminuidas; el contorno externo es algo irregular. Las tibias son abombadas y los huesos del antebrazo suelen mostrar la deformación de Madelung. Las falanges distales son displásicas en la niñez y pueden simular una acro-osteólisis; la

formación de callos óseos secundarios a las fracturas se suele observar.

REFERENCIAS

1. Seedorff KS. Osteogenesis imperfecta: A study of clinical features and heredity based on 55 Danish families comprising 180 affected persons. Copenhagen: Ejnar Munksgaards Forlag; 1949.
2. Sejournet G. La maladie de Toulouse-Lautrec. Presse Med. 1955;63:1866-1867.
3. Krabbe KH. La maladie de Henri de Toulouse-Lautrec. Acta Psychiatr Neurol Scand Suppl. 1956;108:211-215.
4. Lévy G. Réflexions sur la maladie de Toulouse-Lautrec. Sem Hop Paris. 1957;33:2691-2696.
5. Fairbank T. An Atlas of General Affections of the Skeleton. Edinburgh: E. & S. Livingstone; 1951. p. 31.
6. Maroteaux P, Lamy M. La Pycnodysostose. Presse Med. 1962;70:999-1002.
7. Gelb BD, Shi GP, Chapman HA, Desnick RJ. Pycnodysostosis, a lysosomal disease caused by cathepsin K deficiency. Science. 1996;273(5279):1236-1238.

PICNODISOSTOSIS

Katherine Martínez de Hoyo, ^IRudolph Martínez de Hoyo,^{II}

SINÓNIMOS

- Síndrome de picnodisostosis de Maroteaux-Lamy
- Síndrome de Maroteaux-Lamy II
- Síndrome de disostosis de Stansesco
- Osteopetrosis acro-osteolítica

HISTORIA

El primer informe de un paciente con esta enfermedad se atribuye a Montanari en 1923, pero no fue hasta la descripción hecha en 1962 por dos doctores franceses, Maroteaux y Lamy (1,2), cuando se conoció como picnodisostosis. Esta denominación proviene de las palabras griegas pycnos (que da la idea de espeso o denso), dys (defectuoso) y ostosis (hueso), refiriéndose a las características típicas de huesos densos, acroosteólisis y suturas abiertas (3).

Maroteaux y Lamy (1965) (4) sugirieron que el pintor Henri de Toulouse-Lautrec (1864-1901) padecía picnodisostosis. Las características consistentes con el trastorno fueron baja estatura, consanguinidad de los padres, fracturas óseas con traumas relativamente leves y probablemente fontanelas grandes, lo que lo llevó a usar sombrero la mayor parte del tiempo. Maroteaux (1993) (5) ofreció un relato detallado e ilustrado del caso. Sin embargo, Frey (1994, 1995) (6) presentó evidencia sugiriendo que la picnodisostosis no era el diagnóstico correcto en el caso del artista. Véase la refutación de Maroteaux (1995) (7) y la respuesta subsiguiente de Frey (1995) (8).



Figura 1. Henri de Toulouse-Lautrec (francés, 1864-1901). Fue un pintor, grabador, dibujante, caricaturista e ilustrador francés cuya inmersión en la vida colorida y teatral de París a fines del siglo XIX le permitió producir una colección de imágenes elegantes y provocativas de los asuntos modernos, a veces decadentes, de aquellos tiempos (9). Definición

DEFINICIÓN

Es un trastorno autosómico recesivo causado por una mutación y pérdida de la función en el gen CTSK (1q21.3), que codifica la catepsina K, una enzima involucrada en la resorción ósea por osteoclastos. Esta condición se caracteriza por algunos o todos los siguientes signos: osteosclerosis, baja estatura, hipoplasia hipofisaria con deficiencia de la hormona del crecimiento, desmielinización cerebral y fragilidad ósea (10).

I Medica Universidad el Bosque, Medica Hospitalaria de Investigación Fundación Santa Fe de Bogotá

II Médico Universidad Nacional, Miembro Sociedad Colombiana de Historia de la Medicina

EPIDEMIOLOGÍA

La picnodosostosis es un trastorno extremadamente raro que afecta tanto a hombres como a mujeres. Se han reportado alrededor de 200 personas en la literatura médica con este trastorno, y se estima que afecta a aproximadamente 1 de cada 1,7 millones de personas. La picnodosostosis puede no diagnosticarse o diagnosticarse erróneamente, lo que dificulta determinar su frecuencia real en la población general (11). Hasta la fecha, se han descrito en la literatura pacientes de 97 familias no relacionadas (12).

De acuerdo con una revisión de la ubicación geográfica de los reportes de casos en la literatura, hasta el año 2017 se registraron 173 pacientes, los cuales se indican en el mapa (Figura 2). Como se puede observar, la mayoría de los casos fueron informados en los continentes asiático (39,3%), europeo (27,7%) y sudamericano (16,6%). El país con mayor número de reportes fue Brasil, seguido de India e Israel (13).

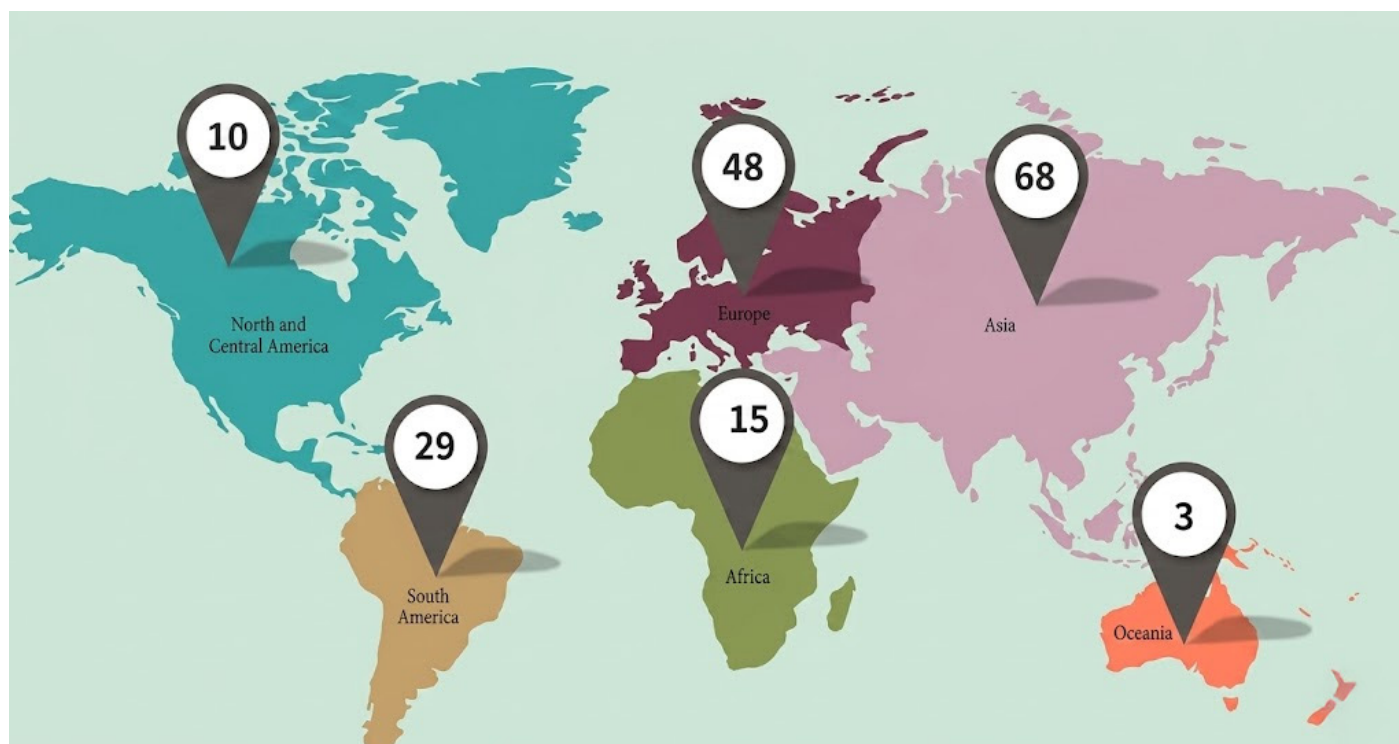


Figura 2. Distribución mundial de los 173 casos de picnodosostosis reportados en la literatura (1962-2017), incluyendo 2 de Colombia, para un total de 175 casos. Ref: (13,14,15).

EPIDEMIOLOGÍA EN COLOMBIA

En nuestro país se han reportado oficialmente un par de casos en la literatura médica (14,15).

FISIOPATOLOGÍA

La picnodosostosis pertenece a un grupo más amplio de enfermedades conocidas como trastornos de almacenamiento lisosómico. Los lisosomas son compartimientos unidos a la membrana dentro de las células que contienen enzimas encargadas de descomponer moléculas grandes (proteínas, carbohidratos, grasas). Los niveles bajos o la inactividad de la enzima catepsina K resultan en la acumulación anormal de materiales tóxicos en los lisosomas (11).

Esta condición autosómica recesiva es causada por una alteración de la resorción ósea. A diferencia de las osteopetrosis, no se debe a una acidificación alterada del microambiente del área de resorción, sino a una degradación deteriorada de la matriz orgánica del hueso. Es causada por una deficiencia de catepsina K (CTSK), una cisteína-proteasa lisosómica esencial para la degradación de las fibras de colágeno tipo 1 a un pH bajo (Ver Tabla 1). Los osteoclastos son capaces de desmineralizar la matriz por debajo del borde en cepillo, pero no se produce la degradación del colágeno (16).

TABLA 1. PICNODISOSTOSIS Y TRASTORNOS RELACIONADOS

Grupo / nombre del trastorno	Herencia	Gene(s)	Número OMIM*	Código ORPHANE T	Notas
Picnodisostosis	AR	CTSK	265800	763	Las mutaciones bialélicas en CSF1R causan un fenotipo similar a la disosteosclerosis

Ref: (17)

Si un individuo hereda un gen normal y un gen para la enfermedad, la persona será portadora, pero generalmente no mostrará síntomas. El riesgo de que dos padres portadores transmitan el gen alterado y tengan un hijo afectado es del 25 % en cada embarazo. El riesgo de tener un hijo que sea portador como los padres es del 50 % en cada embarazo. La posibilidad de que un niño reciba genes normales de ambos padres es del 25 %. El riesgo es el mismo para hombres y mujeres.

En ciertas poblaciones, la picnodisostosis ha ocurrido en familias donde los padres están estrechamente relacionados. Se estima que todos los individuos portan entre 4 y 5 genes anormales. Los padres que son parientes cercanos (consanguíneos) tienen una mayor probabilidad, en comparación con padres no relacionados, de portar el mismo gen anormal, lo cual aumenta el riesgo de tener hijos con un trastorno genético recesivo.

El gen CTSK produce una enzima llamada catepsina K. Esta es una enzima lisosómica cuya función es descomponer ciertas sustancias en el cuerpo, incluidas las proteínas de la matriz ósea y ciertos tipos de colágeno. Se encuentra predominantemente en los osteoclastos, las células óseas que reabsorben el tejido durante el crecimiento y la curación. Básicamente, los osteoclastos descomponen el hueso mediante un proceso normal llamado resorción.

El hueso es un sistema dinámico que participa continuamente en un proceso de remodelación de reabsorción y formación. En la picnodisostosis, algunos de estos materiales no se descomponen por

completo y se acumulan en los lisosomas celulares. Cuando se acumula una cantidad suficiente de estos materiales, se vuelven tóxicos para las células y tejidos afectados del cuerpo (11). Estos hallazgos sugieren que los osteoclastos en la picnodisostosis funcionan normalmente en la desmineralización del hueso, pero no degradan adecuadamente la matriz orgánica.

Se han identificado más de 40 mutaciones causantes de la enfermedad en el gen CTSK. Estas mutaciones pueden ser responsables de la heterogeneidad fenotípica observada, afectando la síntesis de catepsina K, su transporte o su unión al colágeno I (Ver Figura 3). Más de dos tercios de estas mutaciones son de tipo missense (sentido erróneo) y se agrupan en el dominio maduro del gen (12).

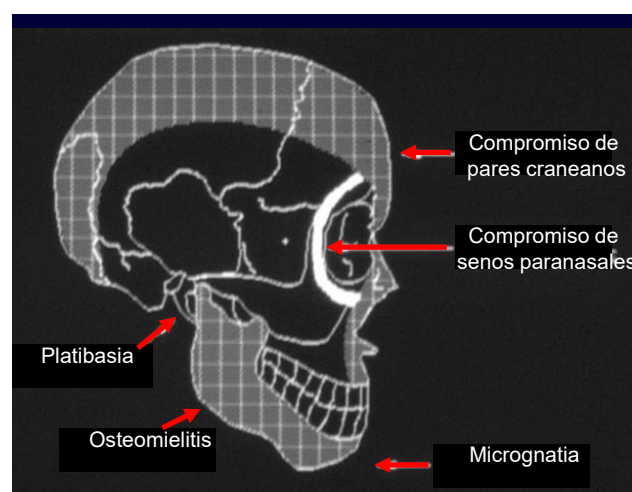
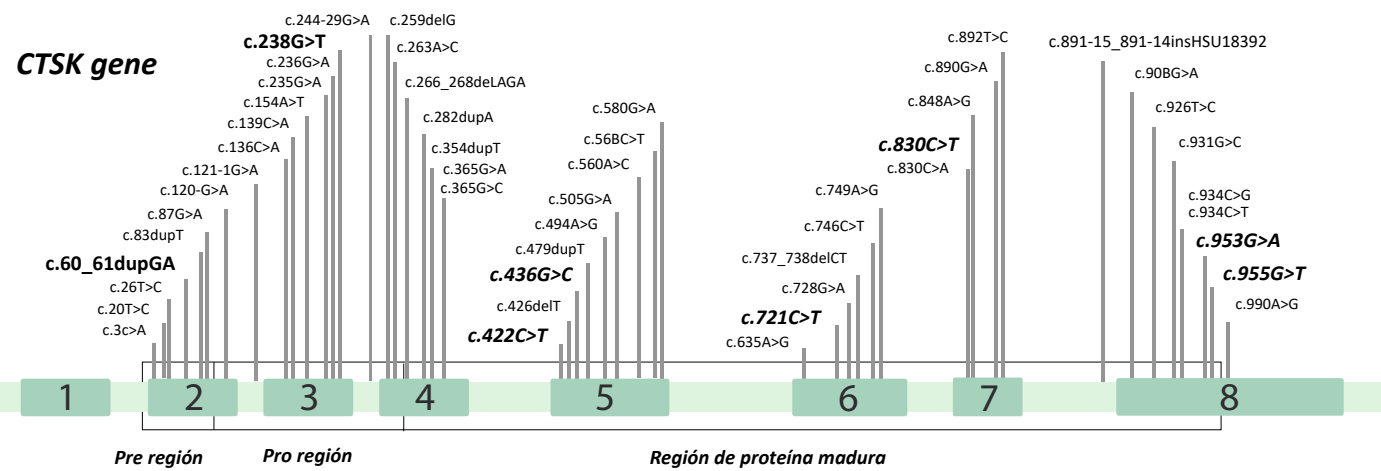


Figura 3.

Figura 3. Variantes del CTSK reportadas.



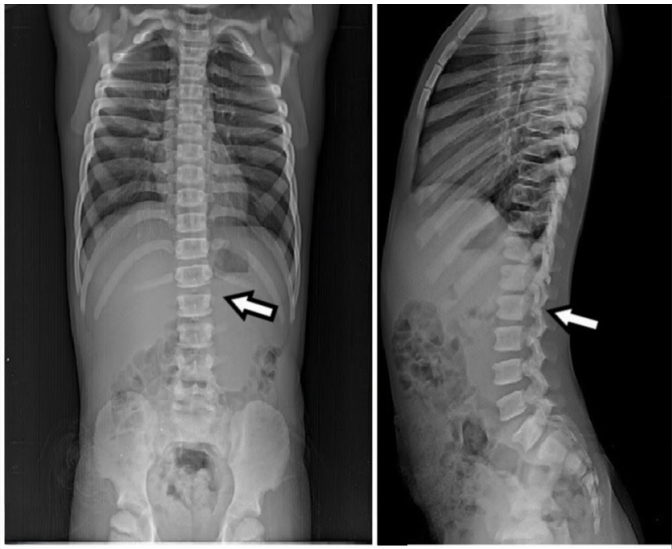
Ref: (18)

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

Las características principales de la picnodisostosis son la baja estatura, la acroosteólisis (que simula el hipocratismo digital en adultos) y unos rasgos faciales específicos. . Esta entidad puede confundirse en ocasiones con otras formas de osteopetrosis, error que conduce a un tratamiento inadecuado. La heterogeneidad molecular y clínica de la picnodisostosis, sumada a su baja prevalencia, hacen difícil delinear un fenotipo clásico y proponer un seguimiento estandarizado a los pacientes. El diagnóstico es clínico y debe confirmarse obligatoriamente mediante un examen radiográfico de todo el esqueleto y el cráneo .

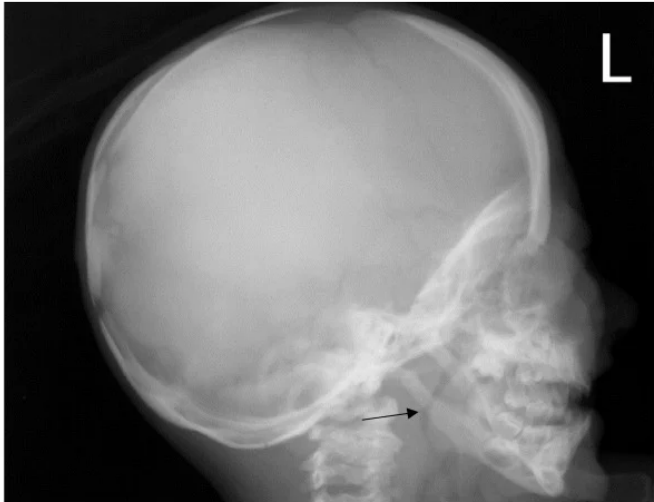
- **Columna:** En las radiografías se observa osteoesclerosis difusa. Nótese la densidad homogénea de las vértebras, patrón característico de la Picnodisostosis, diferenciándose de la “vértebra en sándwich” de la Osteopetrosis. *Figura 4*
- **Cráneo y mandíbula:** Suturas abiertas y ángulo mandibular obtuso. *Figura 5*
- **Extremidades:** Tibia y peroné presentan cortical densa y médula ósea disminuida, con aspecto abombado. *Figura 6*
- **Manos:** Aumento generalizado de la densidad ósea en carpo y metacarpo. *Figura 7 y 8.*

Las falanges distales exhiben acroosteólisis (resorción ósea en las puntas), un signo patognomónico donde se observa la pérdida del penacho óseo distal.



Crédito de la imagen: Case Reports in Clinical Radiology (2024); bajo licencia Creative Commons CC BY.

Figura 4. Columna vertebral en Picnodisostosis. Radiografía lateral de columna dorsolumbar que evidencia un aumento difuso y marcadamente homogéneo de la densidad ósea en todos los cuerpos vertebrales, sin el clásico patrón de bandas escleróticas (“en sándwich”) propio de otras osteocondrodisplasias.



Crédito: Stark Z, Savarirayan R; Orphanet Journal of Rare Diseases (2009).

Figura 5. Alteraciones craneofaciales. Radiografía lateral de cráneo mostrando osteoesclerosis difusa de la base del cráneo y la calota. Son evidentes la persistencia de suturas craneales abiertas, el abombamiento frontal, huesos wormianos y la característica pérdida del ángulo mandibular (ángulo obtuso), hallazgos patognómicos de la enfermedad



Figura 6. Tibia y peroné de miembros inferiores. La cortical es densa como todo el hueso, y la médula ósea está disminuida; estos huesos están abombados.

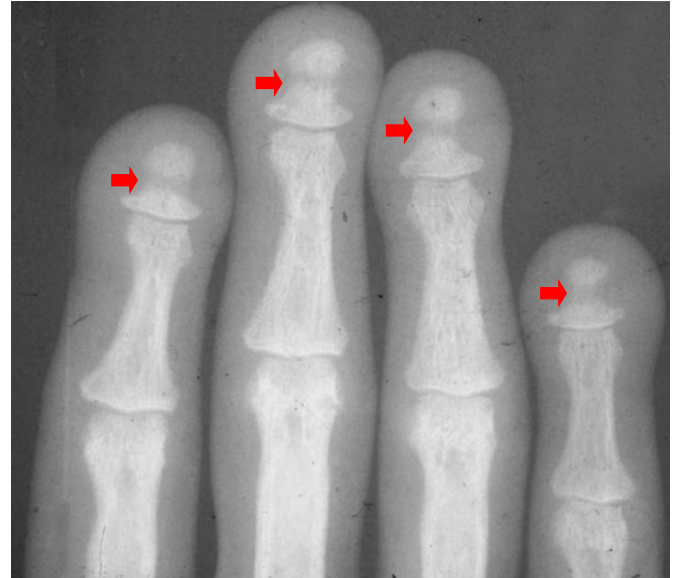
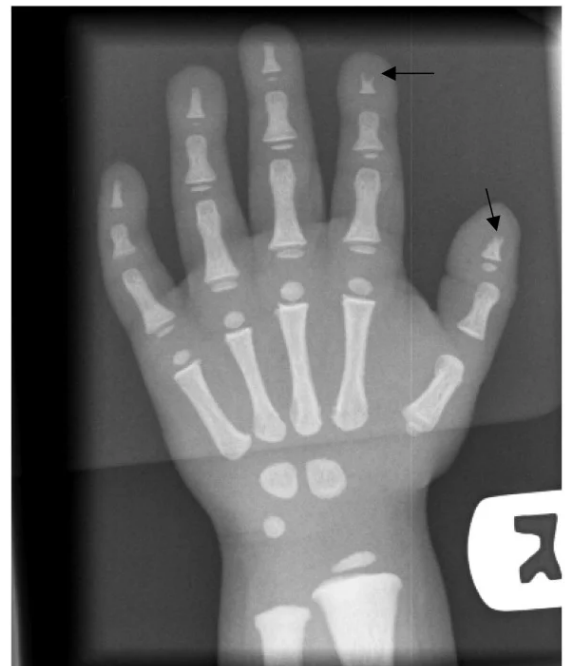


Figura 7. Radiografía ampliada de las falanges distales de la mano que muestra el signo característico de acroosteólisis (flechas). Nótese la reabsorción progresiva y la pérdida del penacho óseo distal, un hallazgo patognómico de esta enfermedad.



Crédito: Stark Z, Savarirayan R; Orphanet Journal of Rare Diseases (2009).

Figura 8. Radiografía de mano. Proyección AP que muestra esclerosis ósea generalizada afectando uniformemente los huesos del carpo, metacarpianos y falanges. Es notorio el acortamiento de las falanges distales. Imagen de libre acceso (CC BY) / Repositorio Clínico.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS GENERALES

El fenotipo se describe según la Human Phenotype Ontology (HPO), ordenado por frecuencia (Ver Tabla 2) (19).

- Anormalidad de la cabeza o el cuello.
- Anormalidad de las extremidades.
- Anormalidad del tegumento.
- Anormalidad del sistema esquelético.
- Anormalidad de crecimiento.

La descripción fenotípica de esta enfermedad se basa en un análisis de la literatura biomédica y utiliza los términos de la HPO. Las anomalías fenotípicas se presentan por orden de frecuencia de ocurrencia en la población de pacientes, y por orden dentro de cada grupo de frecuencias (Ver Tabla 2) (19).

Tabla # 2. Signos y síntomas clínicos de la picnodisostosis

Muy frecuentes	Frecuentes	Ocasionales
• Osificación anormal del hueso de la pelvis • Morfología vertebral anormal • Anormalidad de la morfología de la epífisis • Anormalidad de la clavícula • Anormalidad de la cara • Anormalidad de las uñas • Anormalidad del sistema esquelético • Anormalidad de la columna vertebral • Braquicefalia • Braquidactilia • Erupción tardía de los dientes • Protuberancia frontal • Frente alta • Aplanamiento malar • Retrusión de la cara media • Paladar estrecho • Osteólisis • Fontanela anterior abierta persistente • Fracturas recurrentes • Falange distal corta del dedo • Baja estatura • Punta del pie corta • Displasia esquelética	• Anormalidad de la morfología dental. • Anormalidad de la dentición. • Escleras azules • Dolor de huesos • Proptosis • Uñas estriadas • huesos wormianos o suturales	• Patrón anormal de respiración • Anormalidad de la morfología del hueso de la cintura pélvica. • Anormalidad de la uña. • Anormalidad de la piel. • anemia • deterioro cognitivo • hepatomegalia • hidrocefalia • hiperlordosis • cifosis • pecho estrecho • osteomielitis • esplenomegalia

Ref: (19)

En un intento por mejorar el seguimiento del pacien-

te mediante una mejor delimitación del fenotipo de picnodisostosis, la guía francesa plantea el siguiente eje de mejora (Tabla 3). Primero considera que cada

paciente diagnosticado con picnodisostosis debe ser examinado para detectar malformación de Chiari mediante una resonancia magnética temprana. Las apneas del sueño también deben buscarse. El riesgo de intubación difícil debe evaluarse antes de programar la anestesia general. Además, deben realizarse evaluaciones psicológicas. Los sujetos con picnodisostosis deben mantener una dieta equilibrada y se

debe prevenir cuidadosamente el sobrepeso.

Tabla # 3. Recomendaciones para el seguimiento de los pacientes con picnodisostosis

Inclusión de	Inicio	Frecuencia mínima
RNM Cerebral	Al diagnóstico	Una vez
Estudio de sueño de poligrafía	>2 años	Cada 2 años
Seguimiento dental	>2 años	Cada año
Evaluaciones psicológicas y seguimiento	Al diagnóstico/>6 años	Cada 2 años
Recomendaciones nutricionales	Al diagnóstico	Cada año

Ref: (18).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los diagnósticos diferenciales incluyen osteoporosis, osteopetrosis, displasia cleidocraneal y acroosteólisis idiopática.

PRONÓSTICO

El pronóstico es favorable; la enfermedad no es progresiva.

DISCAPACIDAD

Las limitaciones de la actividad y restricciones en la participación son descritas de acuerdo al Tesaurus del Funcionamiento de Orphanet, procedente y adaptado de la Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud en su versión para la infancia y adolescencia (CIF-IA, OMS 2007).

La información proporcionada se determina para toda la población de pacientes afectada por la enfermedad que recibe el abordaje y cuidados estándar (abordaje específico y/o sintomático, prevención y profilaxis, dispositivos y ayudas, cuidado y asistencia).

Las consecuencias funcionales se enumeran según su frecuencia en la población de pacientes. Esta información de carácter general puede no ser aplicable a casos específicos. Algunas de las dificultades descritas aquí pueden presentarse con un grado distinto de gravedad y temporalidad, mientras que otras que no están enumeradas aquí podrían manifestarse (20).

Tabla 4. Discapacidad frecuente por pérdida de habilidad según gravedad y temporalidad en pacientes con picnodisostosis.

Habilidad	Gravedad	Temporalidad
Ponerse de pie	Leve	Limitación permanente
Inclinarse		
Mantenerse erguido		
Manipulación de objetos (motricidad fina)		
Elevación y transporte de objetos	Moderada	
Caminar distancias largas		
Realización de actividades vigorosas (trepar, correr, saltar, nadar, ...)		
Permanecer dormido		
Tener un sueño reparador		
Permanecer despierto		

Ref: (20).

TRATAMIENTO

El tratamiento de la picnodisostosis se dirige hacia los síntomas específicos que son evidentes en un individuo. El tratamiento puede requerir los esfuerzos coordinados de un equipo de especialistas. Los pediatras, especialistas que diagnostican y tratan el trastorno óseo (ortopedistas), los cirujanos ortopédicos, los especialistas que diagnostican y tratan los trastornos hormonales (endocrinólogos), los especialistas dentales y otros profesionales de la salud pueden necesitar planificar de manera sistemática y completa el tratamiento de un niño afectado. El asesoramiento genético puede ser beneficioso para las personas afectadas y sus familias. El apoyo psicosocial para toda la familia también es esencial (11).

No existen protocolos o pautas de tratamiento estandarizados para las personas afectadas. Debido a la rareza de la enfermedad, no hay ensayos de tratamiento que hayan sido probados en un gran grupo de pacientes. Se han informado varios tratamientos en la literatura médica como parte de informes de casos únicos o pequeñas series de pacientes. Los ensayos de tratamiento serían muy útiles para determinar la seguridad y efectividad a largo plazo de medicamentos y tratamientos específicos para individuos con picnodisostosis (11).

Las personas con picnodisostosis necesitarán atención ortopédica cuando ocurran fracturas. No existen pautas estándar sobre el mejor método o intervención quirúrgica para el tratamiento de fracturas en picnodisostosis. Se debe proporcionar atención

dental especializada y se puede justificar la cirugía craneofacial (11).

TERAPIAS EN INVESTIGACIÓN

Algunos niños con picnodisostosis han sido tratados con terapia de hormona de crecimiento porque la baja estatura es un hallazgo común en este trastorno. Los resultados iniciales han mostrado resultados positivos en la estatura adulta final de las personas.

Los investigadores están estudiando medicamentos específicos llamados inhibidores enzimáticos para el tratamiento de picnodisostosis y trastornos óseos similares. Estos medicamentos funcionan al inhibir la actividad de enzimas específicas en el cuerpo para bloquear los efectos negativos o dañinos que estas enzimas pueden causar debido a una anomalía genética subyacente (11).

Referencias

1. Maroteaux P, Lamy M. Pyknodysostosis. Presse Med. 1962 Apr 25;70:999-1002.
2. Maroteaux P, Lamy M. 2 cases of a condensing osseous disease: pycnodysostosis. Arch Fr Pediatr. 1962 Feb;19:267-74.

-
- 3.** Rivas de Armas R, Cobas Vilches ME, Rodríguez Jiménez R. Picnodisostosis: una paciente con la enfermedad que padeció Toulouse-Lautrec. *Medicentro Electrónica* [Internet]. 2004 [citado 14 de abril de 2020];8. Disponible en: <http://www.medicentro.sld.cu/index.php/medicentro/article/view/1041/1050>
 - 4.** Maroteaux P. The Malady of Toulouse-Lautrec. *JAMA*. 1965 Mar 1;191(9):715.
 - 5.** Maroteaux P. La maladie de Toulouse-Lautrec. *Presse Med*. 1993;1635-40.
 - 6.** Frey JB. What dwarfed Toulouse-Lautrec? *Nat Genet*. 1995;10:128-30.
 - 7.** Maroteaux P. Toulouse-Lautrec's diagnosis. *Nat Genet*. 1995;11:362-3.
 - 8.** Frey J. Toulouse-Lautrec's diagnosis. Reply. *Nat Genet*. 1995;11:363.
 - 9.** Wikimedia Commons. Henri de Toulouse-Lautrec [Imagen en internet].
 - 10.** Pyknodysostosis - Conditions - GTR - NCBI [Internet]. [citado 14 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/conditions/C0238402/>
 - 11.** National Organization for Rare Disorders (NORD). Pycnodysostosis. *Rare Dis Database* [Internet]. 2017. Disponible en: <https://rarediseases.org/rarediseases/pyknodysostosis/>
 - 12.** Otaify GA, Abdel-Hamid MS, Mehrez MI, Aboul-Ezz E, Zaki MS, Aglan MS, et al. Genetic study of eight Egyptian patients with pycnodysostosis: identification of novel CTSK mutations and founder effect. *Osteoporos Int*. 2018 Aug 23;29(8):1833-41.
 - 13.** Rodríguez C, Gomes F-A, Arruda J-A, Silva L, Álvares P, da Fonte P, et al. Clinical and radiographic features of pycnodysostosis: A case report. *J Clin Exp Dent*. 2017 Oct;9(10):e1276-81.
 - 14.** Mejía Vallejo J, Calvo E, Restrepo JF, Iglesias-Gamarra A. Enfermedades osteocondensantes: una nueva visión clínico-radiológica soportada en la genética y la inmunosteología. *Rev Colomb Reumatol*. 2009;16(1):46-60.
 - 15.** Alcalá Cerra G, Alcalá Cerra L. Picnodisostosis: El caso de Toulouse-Lautrec. *Revista Científica Salud Uninorte*. 2012;22(1).
 - 16.** Boudin E, Van Hul W. Sclerosing bone dysplasias. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018 Oct;32(5):707-23.
 - 17.** Mortier GR, Cohn DH, Cormier Daire V, Hall C, Krakow D, Mundlos S, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. *Am J Med Genet Part A*. 2019 Dec 21;179(12):2393-419.
 - 18.** Bizaoui V, Michot C, Baujat G, Amouroux C, Baron S, Capri Y, et al. Pycnodysostosis: Natural history and management guidelines from 27 French cases and a literature review. *Clin Genet*. 2019 Oct 8;96(4):309-16.
 - 19.** Orphanet. Picnodisostosis [Internet]. [citado 14 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.orpha.net/>
 - 20.** Orphanet. Picnodisostosis. Discapacidad [Internet]. [citado 14 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.orpha.net/>
 - 21.** Xue Y, Wang L, Xia D, et al. Dental and maxillofacial manifestations of pycnodysostosis: Case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(33):e11818. doi:10.1097/MD.00000000000011818

OSTEOPATÍA ESTRIADA CON ESCLEROSIS CRANEAL (OEEC)

Antonio Iglesias-Gamarra¹

INTRODUCCIÓN E HISTORIA

La Osteopatía Estriada con Esclerosis Craneal (OEEC) es una patología esclerosante (u osteocondensante) que se caracteriza por un incremento en el depósito óseo a nivel axial y craneal. Se estima que su prevalencia es de menos de 0,1 por cada millón de habitantes.

Fue descrita inicialmente en 1924 por el radiólogo holandés N. Voorhoeve (1). Sin embargo, la denominación “osteopatía estriada” fue acuñada por Fairbank en 1925 (2-4). Posteriormente, R.L. Hurt (5) en 1953 la denominó “osteopatía estriada o enfermedad de Voorhoeve”. Horan y Beighton (6) describieron la entidad como de herencia dominante ligada al cromosoma X.

Se caracteriza por estriaciones lineales densas y esclerosantes a nivel de la diáfisis y metáfisis de los huesos largos. Estas se observan típicamente en áreas de crecimiento rápido como el fémur, la tibia, el ilion y el húmero, entre otros.

Los pacientes suelen ser asintomáticos y el hallazgo se diagnostica frecuentemente como una curiosidad radiológica; no obstante, algunos pacientes pueden presentar artralgias y dolores óseos. En 1953, Hurt (5) describió un grupo de pacientes con esclerosis craneal como una entidad diferente. Otro subgrupo de pacientes corresponde a aquellos casos con hipoplasia dérmica, denominado síndrome de Goltz (7,8).

ASPECTOS CLÍNICOS

Además de los dolores articulares y óseos derivados del compromiso de los huesos del cráneo y otras estructuras, los pacientes presentan una morfología craneal anormal, paladar hendido, sordera y defectos en los cuerpos vertebrales.

Las manifestaciones neurológicas incluyen retraso mental, hidrocefalia, compromiso de los pares craneales y sordera. El estudio de R. König, C. Dukiet, A. Dörries, B. Zabel y S. Fuchs (9) en 1996, al analizar 10 familias, demostró una herencia dominante ligada al cromosoma X con predominio femenino, pero con variabilidad intrafamiliar; se han informado casos con estenosis del canal medular y anquilosis temporomandibular.

König y cols. (9), al estudiar el pedigrí de 4 generaciones y analizar los aspectos clínicos y radiológicos de 39 pacientes con OEEC, encontraron que:

- El 66,6 % tenía macrocefalia.
- El 53,8 % presentaba prominencia frontal.

Además, se observó depresión del tabique nasal, pérdida de la audición, hipertelorismo, paladar hendido, anomalías dentarias, esclerosis en las mastoides, escoliosis, malformaciones cardíacas, retraso en el desarrollo psicomotor y dificultad para hablar. También se han descrito defectos septales ventriculares y auriculares, traqueomalacia laríngea, polidactilia, sindactilia, hipoplasia dérmica focal, estenosis del canal medular y anquilosis de la articulación temporomandibular.

Tabla 1: Manifestaciones Clínicas Frecuentes

Sistema	Hallazgo Clínico	Frecuencia Aproximada
Craneofacial	Macrocefalia, prominencia frontal, hipertelorismo	>80%
Otorrinolaringología	Sordera, paladar hendido, expresión nasal	Variable
Esqueleto Axial	Escoliosis, estenosis del canal medular	Variable
Extremidades	Polidactilia, sindactilia	Menos frecuente
Neurológico	Retraso psicomotor, hidrocefalia	Variable

¹ Profesor Titular de la Facultad Medicina, Universidad Nacional, BogotáColombia

GENÉTICA Y REMODELADO ÓSEO

Anna Maria Zicari y cols. (10) en el 2012 describieron una mutación WTX R353X en una familia con dismorfismo facial, identificándola en una niña de 6 años y su madre, sospechosas de padecer OEEC.

La señal Wnt es la encargada del desarrollo embrionario, lo cual incluye a las células progenitoras mesenquimales que se diferencian a su vez en precursores de los osteoblastos, así como de la homeostasis en los tejidos adultos. La mutación de este gen, al suprimir la señal WTX, incrementa el depósito óseo estriado y la esclerosis craneal. Los hombres homocigotos presentan una enfermedad más grave que las mujeres heterocigotas (10).

La estriación y engrosamiento de la calvaria (Constituida por la zona superior del hueso frontal, los parietales, la parte más superior de la escama de los temporales y la escama del occipital hasta la protuberancia occipital externa).

Las estriaciones metafisarias se observan con mayor frecuencia en las mujeres heterocigotas. Estas mutaciones del WTX se han descrito en el 6 al 30 % de los pacientes con tumor de Wilms en niños (10). Jenkins y cols. (11) en 2009 y Bonewald y cols. (12) en 2008 sugirieron que la mutación del WTX (FAM123), gen localizado en el cromosoma X, es responsable de la enfermedad por el incremento de la señal Wnt debida a la sobreexpresión del ligando Wnt. La estabilización de la beta-catenina se asocia a un incremento de la osificación del esqueleto en ratones y humanos (13); sin embargo, estos pacientes no tienen tendencia al desarrollo de tumores. Joseph y cols. (14) informaron sobre una mutación espontánea (c.1108G>T) que generó una proteína E370X causal de mosaicismo.

ASPECTOS HISTOLÓGICOS

En los pocos estudios histopatológicos existentes, como el de Ward y cols. (14) en 2004, los investigadores describen una serie de placas óseas a nivel del periostio con apariencia de placas compactas. Esto sugiere una aposición ósea que genera la marcada esclerosis craneal. La biopsia requiere una preparación especial debido a la naturaleza densa y esclerótica del tejido; se necesita un proceso para analizar la matriz ósea desmineralizada y revisar los enlaces cruzados (*crosslinks*) en la Proteína Morfogénica Ósea (BMP) (14).

ASPECTOS RADIOLÓGICOS

Esta patología se caracteriza por el depósito lineal de hueso a nivel de la diáfisis y metafisis de los huesos tubulares largos. Las estriaciones se alinean en formas paralelas al eje de los huesos y se aprecian especialmente en las áreas de rápido crecimiento como el fémur, la tibia, el húmero y el ilion.

La estriación y el engrosamiento de la calvaria afectan la zona superior del hueso frontal, los parietales, la parte más superior de la escama de los temporales y la escama del occipital hasta la protuberancia occipital externa. Los estudios con radionúclidos demuestran un incremento del trazador en el cráneo y en los huesos tubulares largos (10).

Hurt (5) en 1953 observó un subgrupo de estos pacientes con esclerosis en la base del cráneo y en los huesos propios de la cara (15). Ellos plantearon que era una patología caracterizada por una osteopatía estriada con esclerosis craneal, diferente a la informada originalmente por Voorhoeve en 1924 (1).

TRATAMIENTO

Respecto al tratamiento quirúrgico, el cirujano ortopedista debe tener precaución antes de realizar un procedimiento en este grupo de pacientes, ya sea asociado a fracturas espontáneas o traumáticas (16).

Se deben considerar además las deformidades faciales, que dificultan la labor del cirujano debido a las características de un hueso extremadamente duro, el cual es difícil de modelar desde el punto de vista quirúrgico.



Figura 1. Radiografía lateral de rodilla que demuestra las características estriaciones lineales densas (señaladas por flechas) en la metáfisis y diáfisis del fémur distal. Este patrón de “hueso estriado” es el hallazgo radiológico patognomónico de esta displasia.

REFERENCIAS:

1. Voorhoeve N. L'image radiologique non encore decrite d'une anomalie du squelette. *Acta Radiol.* 1924;3:407–11.
2. Fairbank HAT. A case of unilateral affection of the skeleton of unknown origin. *Br J Surg.* 1925;12(47):594–9.
3. Fairbank HAT. A case of unilateral affection of the skeleton of unknown origin. *J Bone Joint Surg Br.* 1950;32:117.
4. Fairbank HAT. *An Atlas of General Affections of the Skeleton.* London: E. & S. Livingstone; 1951.
5. Hurt RL. Osteopathia striata-Voorhoeve's disease; report of a case presenting the features of osteopathia striata and osteopetrosis. *J Bone Joint Surg Br.* 1953 Feb;35-B(1):89-96.
6. Horan FT, Beighton PH. Osteopathia striata with cranial sclerosis. An autosomal dominant entity. *Clin Genet.* 1978 Feb;13(2):201-6.
7. Goltz RW, Peterson WC, Gorlin RJ, Ravits HG. Focal dermal hypoplasia. *Arch Dermatol.* 1962 Dec;86:708-17.
8. Larregue M, Maroteaux P, Michel Y, Fauré C. L'ostéopathie striée, symptôme radiologique de l'hypoplasie dermique en aires. *Ann Radiol.* 1972;15:267.
9. König R, Dukiet C, Dörries A, Zabel B, Fuchs S. Osteopathia striata with cranial sclerosis: variable expressivity in a four generation pedigree. *Am J Med Genet.* 1996 May 3;63(1):68-73.
10. Zicari AM, Tarani L, Duse M, et al. WTX R353X mutation in a family with osteopathia striata and cranial sclerosis (OS-CS): case report and literature review of the disease clinical, genetic, and radiological features. *Ital J Pediatr.* 2012 Jun 20;38:27.
11. Jenkins ZA, van Kogelenberg M, Morgan T, Jeffs A, Fukuzawa R, Pearl E, et al. Germline mutations in WTX cause a sclerosing skeletal dysplasia but do not predispose to tumorigenesis. *Nat Genet.* 2009 Jan;41(1):95-100.
12. Bonewald LF, Johnson ML. Osteocytes, mechanosensing and Wnt signaling. *Bone.* 2008 Apr;42(4):606-15.
13. Holmen JT, Shammaa Z, Bennett AR, Zappitelli MN, Lee DR, Zumarraga EE, et al. Spontaneous mutation of β -catenin leads to osteoblast-specific osteopetrosis and overgrowth of the craniofacial skeleton. *Bone Res.* 2019;7(1):25.

OSTEOMESOPICNOSIS DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS ENFERMEDADES OSTEOESCLEROSANTES AXIALES

Antonio Iglesias-Gamarra¹ Elias Forero Illeras²

DEFINICIÓN

La osteomesopiconosis, junto a la picnodisostosis, osteodistrofia renal, hiperostosis con osteoesclerosis con aumento de la fosfatasa alcalina y osteopetrosis, forman parte de un grupo de enfermedades poco frecuentes, que se caracterizan por la osteoesclerosis, especialmente del esqueleto axial, con lesiones típicamente en forma de parches, comprometiendo además la pelvis, a nivel de los acetábulos, los bordes superiores e inferiores de los cuerpos vertebrales de la región lumbar y la región proximal de fémur y del húmero. Es de carácter benigno y heredada en forma autosómica dominante. La primera descripción de esta entidad la realizaron Simon, Cazalis, Dryll, et al en ⁽¹⁾1979. El nombre de la enfermedad fue propuesto por Pierre Maroteaux.⁽²⁾ en 1980.

Una de las dificultades en el estudio de las enfermedades metabólicas óseas, displásicas o no displásicas, con osteoesclerosis, es precisamente su clasificación debido a que en la mayoría de las clasificaciones, como las de Rubin³, Spranger⁴, Greenspan⁵, Whyte⁶ y las últimas revisiones oficiales de nomenclatura como las de París en 1972 y la de 1992, los criterios de orientación diagnósticos que se utilizaron, fueron de carácter morfológico y radiológico, por lo que se agruparon en familias de acuerdo a similitudes morfológicas. En la última clasificación internacional sobre nomenclatura de las osteocondrodisplasias realizada en 1997 y dirigida por Ralph S. Lachman⁷, donde participaron los expertos más importantes del mundo en este tipo de patología, se intentó agruparlas de acuerdo a la etiopatogenia relacionada con algún defecto de un gene o de una proteína o de acuerdo al compromiso de la diáfisis, metáfisis o epífisis.

En muchas de estas patologías displásicas con trastornos metabólicos asociados a una disminución de la densidad ósea o a un incremento de la densidad

ósea (osteoesclerosis) se logró establecer su alteración en el cromosoma, el gene y la proteína. Las osteoesclerosis se agruparon de acuerdo a la morfología del hueso: en aquéllas en las que existe un incremento de la densidad ósea sin modificación de la forma; incremento de la densidad ósea con compromiso de la diáfisis; incremento de la densidad ósea con compromiso de la metáfisis y las displasias osteoescleróticas graves neonatales.

Dentro de la última clasificación de enfermedades displásicas y metabólicas de los huesos de Lachman y cols⁽⁷⁾. (orden n.º 25), se agrupan las osteoesclerosis sin modificación de la forma ósea, incluyendo las:

Osteopetrosis

- aa. Tipo precoz o recesiva
- ab. Tipo tardío-dominante
- ac. Intermedio
- ad. Con acidosis tubular renal.

Osteoesclerosis axial

- a. Osteomesopiconosis (osteomesopyknosis)
 - 1. Con cabello en forma de bambú
- b. Picnodisostosis
- c. Osteoesclerosis tipo Stanescu
- d. Osteopatía estriada
 - 1. Aislada
 - 2. Con esclerosis craneal

Displasia Sponastrime (spondylar and nasal alterations which occur in addition to the striations of the metaphyses)

- a. Melorreostosis
- b. Osteopoiquiosis
- c. Displasia ósea esclerosante mixta

No creemos que las diferentes formas de osteopetrosis, la picnodisostosis y la osteoesclerosis tipo Stanescu tengan una morfología ósea normal, ya que muchos de estos huesos son displásicos y en el

1 Profesor Titular de la Facultad Medicina, Universidad Nacional, Bogotá Colombia

2 Especialista en Medicina Interna y Reumatología Barranquilla- Colombia

grupo de las osteoesclerosis axiales se agrupan una serie de enfermedades muy diversas.

Al analizar nuestra casuística de osteoesclerosis con displasias y sin displasias que comprometen el esqueleto axial encontramos una serie de características morforradiológicas diferentes, por lo que queremos llamar la atención sobre estas características, para que sirvan de orientación al médico y al radiólogo a la hora de llevar a cabo un diagnóstico adecuado (tabla 1). Este caso de osteomesopichosis que presentamos como una guía tiene características parecidas a los informados en la literatura, pero se asoció a una litiasis renal por hipercalcemia, como una forma de presentación diferente a los casos ya informados.

Tabla1. Casuística de pacientes con compromiso morforradiológico en el Hospital San Juan de Dios en Bogotá (Colombia)

Hallazgo	Número de casos
Hiperostosis/osteoesclerosis autosómica dominante con fosfatasa alcalina aumentada	10
Picnodisostosis.	2
Osteopetrosis	2
Enfermedad de Paget polioestótica	8
Fluorosis iatrogénica	1
Hiperparatiroidismo	2
Osteomalacia axial	1
Linfoma óseo	1
Hiperfosfatasa	1
Total	28

DESCRIPCIÓN DEL PACIENTE

Se presenta la historia de una paciente de 33 años, natural y procedente de Barranquilla (Colombia), quien consulta por cuadro clínico de tres años de evolución caracterizado por dolor lumbar con la sedestación, posteriormente el dolor se irradia hacia el miembro inferior derecho asociado a parestesias en los dedos del pie del mismo lado. Antecedentes: consultó a un reumatólogo, quien le solicitó una radiografía (Rx) de pelvis, que mostró áreas de condensación a nivel

de fémur como parches y a nivel del acetábulo, por lo que se solicitan Rx de cráneo, columna, manos y fémur. La gammagrafía ósea demostró hipercaptación de las cabezas humerales, borde inferior de escápula, articulaciones sacroilíacas, cabezas femorales y extremidad distal de fémures. La electromiografía y la neuroconducción de nervios peroneo y tibial posterior de miembros inferiores se encontraron dentro de rangos normales. La densitometría ósea mostró densidad de masa ósea por encima del 20% (T-score: pelvis 2,1, columna 1,64 y total 2,22; Z-score: pelvis 1,37, columna 1,13 y total 1,74. La ecografía abdominal mostró litiasis renal izquierda de ± 9,0 mm que se desplaza entre cáliz inferior y pelvis renal.

LABORATORIOS:

(TSH) 2,22 uUI/ml (0,4-4,5), T4 7 ug/dl (5-12), T3 96 ng/dl (95-190). Proteínas totales 6,6 g/dl. Parathormona (PTH) intacta 19,3 pg/ml (13-54), PTH 44,8 pg/ml (12-72), calcio iónico 4,1 mg/dl (4,2-5,2), calcio 8,1 mg/dl (8,5-10,5), fósforo 2,5 mg/dl (2,5-4,8), calciuria/24 h 237,6 (60-200) con volumen 2.200, fosfatasa alcalina 178 U/l (38- 126), electroforesis de proteínas: albúmina 3,2 g% (3,3-5), beta 1,1 g% (0,6-1,2), alfa 1 0,3 g% (0,2-0,4), alfa 2 0,7 g% (0,3- 1,0), gamma 1,3 g% (0,7-1,6).

RESULTADOS

Llamó la atención la osteoesclerosis en parches a nivel de la región lumbar, hay aumento de densidad de la unión discovevertebral, mal definidos de L1 a L3 y de mejor definición de L4 a L5, se anota, además, imagen cálcica proyectada a nivel de la silueta renal del lado derecho (figs. 1 y 2); igualmente hay osteoesclerosis en acetábulo y región proximal de los fémures (fig. 3) y húmeros y ausencia de estas lesiones en cráneo, manos, pies, huesos largos distales y costillas. En la gammagrafía de tecnecio se observó una hipercaptación en las áreas con depósitos en parches a nivel de los huesos ya mencionados (fig. 4). Se hizo diagnóstico diferencial con osteomalacia axial, enfermedad de Paget, la imagen de Rugger Jersey del hiperparatiroidismo y con la osteodistrofia renal. Tiene litiasis renal por hipercalcemia.



Fig. 1. Proyección anteroposterior de columna toracolumbar. Se observa aumento de la densidad ósea a nivel del borde superior e inferior como parches.



Fig. 2. Proyección lateral de columna.

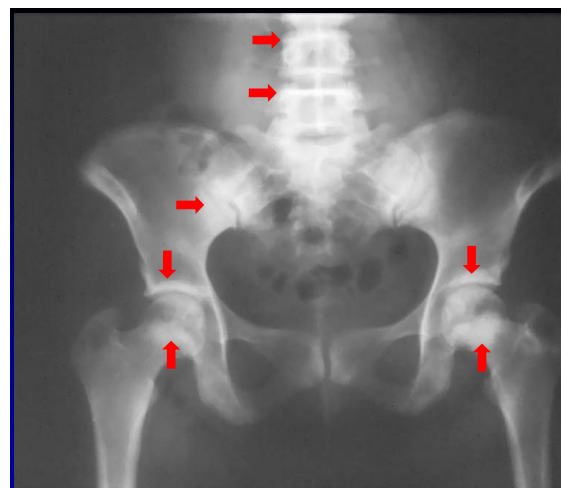


Fig.3 Se observa aumento de captación en las alas ilíacas en los aspectos externos, en los cuellos femorales, en la sínfisis púbica y en tercio distal de fémur, en forma de parche o bandas hiperdensas, además se aprecia compromiso de las articulaciones sacroilíacas.



Fig.4. En la figura se observa hipercaptación en forma de parches en la columna lumbar, especialmente, de L1 a L5, humero, esternón, Rodillas y tibias en acetábulo y región proximal de los fémures, húmeros y ausencia de estas lesiones en cráneo, manos, pies, huesos largos distales y costillas.

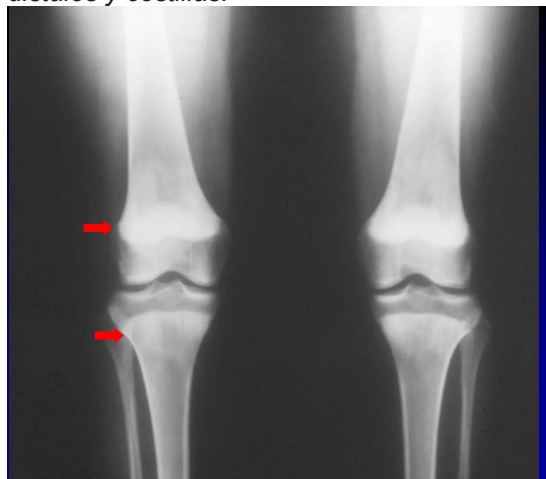


Fig.5

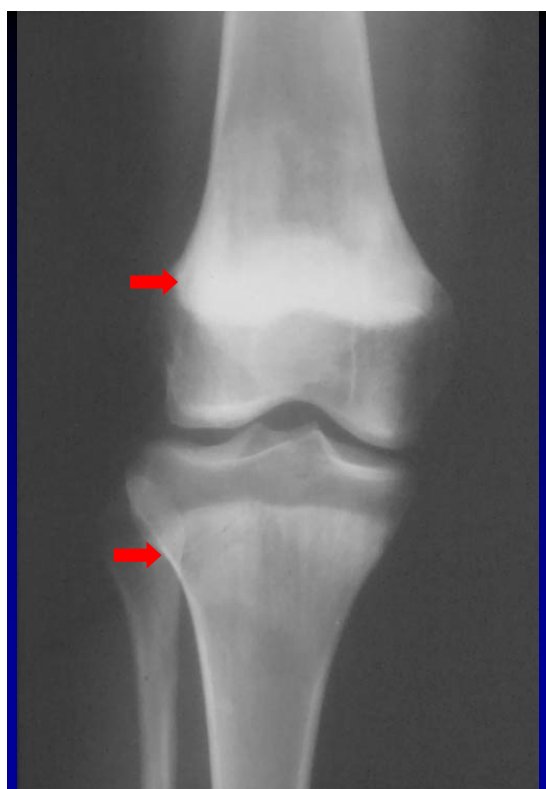


Fig.6. Osteoesclerosis en parches en las rodillas

DISCUSIÓN

La osteomesopichnosis es una rara enfermedad, descrita por primera vez por Simon, Cazalis, Dryll, et al en 1979⁽¹⁾, y cuyo nombre fue propuesto por Maroteaux en 1980⁽⁷⁾, que forma parte de las alteraciones óseas con osteoesclerosis y se diferencia

de las demás por la forma característica de su compromiso axial, con lesiones típicamente en parches, localizadas en la columna vertebral (cuerpo vertebral y segmento posterior), pelvis y región proximal de huesos largos^(8,11-13.)

Se hereda de manera autosómica dominante⁽⁸⁻¹²⁾, pudiendo afectar a varias generaciones⁽⁸⁻¹²⁾ y su penetrancia no se ha determinado claramente. En el caso que informamos, no contamos con seguimiento al grupo familiar.

El desarrollo mental y físico de los pacientes es normal y no se conoce de cambios en la expectativa de vida ni en el estudio cromosómico^{10,12}. Su distribución a nivel mundial es incierta, pero sí es de muy poca prevalencia, ya que sólo se han descrito 17 casos en la literatura. El cuadro clínico sólo se presenta en el 50% de los pacientes y, cuando lo hace, típicamente se refieren dolores óseos leves y crónicos alrededor de la columna lumbar y torácica que se inician durante la adolescencia⁽⁹⁻¹³⁾, compatible con el cuadro de nuestra paciente; los demás casos sólo se han descubierto por hallazgos incidentales en estudios de rutina.

Normalmente no se demuestra ninguna alteración de las pruebas de laboratorio en cuanto a química, estudio hormonal ni inmunológico^(9,11,12), pero en el caso informado por Hardouin et al⁽¹¹⁾ se describió un aumento de la densidad ósea de manera importante, al igual que en el presente caso, en donde encontramos un aumento del 20% respecto al normal. La biopsia ósea no está justificada y de ahí la importancia de informar estos casos para que se puedan reconocer adecuadamente y así evitar angustias y procedimientos innecesarios.

El único caso en el que se realizó la biopsia mostró, bajo luz polarizada, una estructura ósea lamelar, los espacios medulares estaban estrechos, sin anormalidad de la medula ósea, en varios sitios se observaron líneas hipercalcificadas, aumento de trabéculas engrosadas y una tasa baja de recambio óseo⁽¹¹⁾, hallazgos que se encuentran en la mayoría de informes de patología ósea, es decir, que en este sentido no aporta nada al diagnóstico.

Es importante el diagnóstico diferencial con algunas displasias esqueléticas como la osteopetrosis, la picnodisostosis, la esclero-osteosis, la osteoesclerosis

axial con cabello de bambú, la osteoesclerosis con displasia ectodérmica, la hiperostosis cortical generalizada, la osteoesclerosis con fosfatasa alcalina elevada, la osteopoiquilia de la columna y las metástasis osteoblásticas.

En muy pocos casos se ha descrito compromiso paralelo con otros órganos, sólo en el caso de Stoll et al, donde se documentó esclerosis ovárica con infertilidad secundaria que fue el motivo de consulta inicial de esa paciente⁽¹²⁾; en nuestro caso se demostró una litiasis renal secundaria a hipercalcemia.

Finalmente, como uno de los objetivos de este artículo, queremos establecer una guía para orientación de médicos en general y radiólogos en particular para el diagnóstico de las patologías que producen osteoesclerosis axial, debido a que en la mayoría de

los artículos o textos sobre este tema existe mucha dispersión.

Al analizar los estudios radiológicos de los 28 detectados encontramos en todos, además de la columna, compromiso de la pelvis y en algunos casos compromiso de los acetábulos. Logramos establecer que la osteoesclerosis puede comprometer un segmento de la columna vertebral, toda la columna, uno o dos cuerpos vertebrales, pero en la mayoría de los casos compromete, además, la pelvis y los acetábulos. Planteamos que la osteoesclerosis se puede clasificar en dos grandes grupos, las asociadas a una displasia esquelética y las que no son displasias, y un tercer grupo que comparte características de ambas (tabla 2).

Propuesta de clasificación de las osteoesclerosis axiales

1. Osteoesclerosis axial sin displasia ósea

- 1.1 Sin incremento de la fosfatasa alcalina
 - a. Osteomesopiconosis
- 1.2 Con aumento de la fosfatasa alcalina
 - a. Hiperostosis/osteoesclerosis autosómica dominante con aumento de la fosfatasa alcalina
 - b. Osteomalacia axial

2. Osteoesclerosis axial secundaria a displasia ósea

- a. Enfermedad de Van Buchen
- b. Enfermedad de Worth-Wollin
- c. Enfermedad Nakamura
- d. Enfermedad de Truswell-Hansen
- e. Diferentes tipos de osteopetrosis
- f. Picnodisostosis
- g. Osteoesclerosis tipo Stanesco
- h. Tricotodistrofia
 1. Síndrome de Pollit
 2. Variante PIBIDS
- i. Esclerostosis
- j. Hiperfosfatemia

3. Miscelánea

- a. Enfermedad de Paget
- b. Hiperparatiroidismo
- c. Osteodistrofia renal
- d. Sarcoidosis
- e. Fluorosis ósea
- f. Linfoma óseo

Tabla 2 Propuesta de clasificación de las osteoesclerosis axiales.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Para realizar el diagnóstico diferencial es importante evaluar algunas características del compromiso axial: si compromete sólo el segmento lumbar, se debe pensar en una osteomesopiconosis; si compromete toda la columna vertebral, revisar si es displásico, y si tiene la imagen de un hueso dentro de otro hueso, entonces se debe pensar en una osteopetrosis; si la

imagen es osteoesclerótica y ocupa todo el cuerpo vertebral se debe pensar en las enfermedades de Van Buchen, Worth-Wollin, esclerostosis y picnodisostosis. Si tiene gigantismo se confirma la esclerostosis y si se asocia a crecimiento se debe pensar en un hiperparatiroidismo, o en una osteodistrofia renal u osteomalacia con imagen de *Rugger-Jersey*. Si los bordes superiores e inferiores son regulares y com-

prometen el segmento lumbar, sin incremento de la fosfatasa alcalina (FA), se debe pensar en una osteomesopiknosis, pero si existe tal elevación (FA) y compromete sólo la columna se debe pensar en una osteomalacia axial, y si existen incrementos de la FA asociada a compromiso de los huesos largos, cráneo, reja costal en una hiperostosis con osteoesclerosis, de tipo autosómica dominante.

CONCLUSIÓN

Se describe el primer caso de osteomesopiknosis en Colombia y Latinoamérica, también es el primer caso de la literatura que se describe con la asociación de litiasis renal secundaria a hipercalcemia. A todo paciente con dolor lumbar y osteoesclerosis axial se le debe practicar estudio de huesos largos, cráneo, manos y pies y los estudios metabólicos con calcio, fósforo, vitamina D y PTH para establecer el diagnóstico adecuado. Se deben tener en cuenta los hallazgos radiológicos y de laboratorio y los diagnósticos diferenciales que han sido bien caracterizados en este informe para hacer su correcta interpretación, logrando así, con buen grado de certeza, establecer la enfermedad subyacente e iniciar un tratamiento consecuente y seguimiento a largo plazo. También está indicado el seguimiento al grupo familiar, pues muchas de estas enfermedades tienen un carácter hereditario familiar.

REFERENCIAS

1. Simon D, Cazalis P, Dryll A, Roland R, Bordier P, de Veinejoul MC, et al. Une ostéosclérose axiale de transmission dominante autosomique: Nouvelle entité? *Rev Rhum Mal Osteoarthr.* 1979;46:375-82.
2. Rubin P. *Dynamic classification of bone dysplasias.* Chicago: Year Book Medical Publishers, Inc.; 1964.
3. Spranger JW. International classification of osteochondrodysplasias. *Eur J Pediatr.* 1992;151:407-12.
4. Greenspan A. Sclerosing bone dysplasias a target-site approach. *Skel Radiol.* 1991;20:561-83.
5. Whyte MP, Murphy WA. Osteopetrosis and other sclerosing bone disorders. En: Avioli LV, Krane SM, editors. *Metabolic Bone Disease* 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1990.
6. Lachman RS. International nomenclature and classification of the osteochondrodysplasias (1997). *Pediatr Radiol.* 1998;28(10): 737-44.
7. Maroteaux P. L'ostéomesopiknose. Une nouvelle affection de transmission dominante autosomique. *Arch Fr Pediatr.* 1980;37: 153-7.
8. Proschek R, Labelle H, Bard C, Maron D. Osteomesopyknosis. Case report. *J Bone Joint Surg.* 1985;67A:652-3.
9. Delcambre B, Flipo R, Leroux J, Duquesnoy B. Osteomesopyknosis Report of two new cases. *Skeletal Radiol.* 1989;18:21-4.
10. Renowden S, Cole T, Hall M. Osteomesopyknosis: A Benign Familial Disorder of Bone. *Clin Radiol.* 1992;46:46-50.
11. Hardouin P, Flautre B, Sutter B, Leclet H, Gardel B, Fauquet P. Osteomesopiknosis: Report of a New Case with Bone Histology. *Bone.* 1994;15:81-3.
12. Stoll C, Collin D, Dreyfus J. Brief Clinical Report. Osteomesopyknosis: An Autosomal Dominant Osteosclerosis. *Am J Med Genet.* 1981; 8:349-53.
13. Griffith T, Fitzgerald E, Cochlin D. Case reports Osteomesopyknosis: benign axial osteosclerosis. *Br J Radiol.* 1988;61:951-3.

ENFERMEDAD DE RIBBING (ESCLEROSIS DIAFISIARIA MÚLTIPLE)

Antonio Iglesias-Gamarra¹

INTRODUCCIÓN E HISTORIA

En 1949, S. Ribbing ⁽¹⁾ describe una familia de 6 hijos, de los cuales en 4 hermanos de la tercera década, se les documentó una esclerosis diafisiaria de los huesos tubulares largos de los miembros inferiores (fémur y tibias) y el compromiso no siempre es simétrico.

Ribbing (1) observó que estos casos eran diferentes a lo informado por M. Camurati (2) de Bolonia en 1922, quien describió un tipo raro de osteítis hereditaria simétrica de inicio a temprana edad. La entidad descrita por Ribbing (1) se inicia después de la pubertad, los pacientes no presentan trastornos en la marcha ni anomalías neurológicas, el compromiso óseo es menos extenso y en la histopatología se describe la formación de nuevo hueso, hallazgo que no se observa típicamente en la enfermedad de Camurati-Engelmann (3,4). Ribbing concluyó, con toda razón, que esta era una nueva entidad y la denominó esclerosis diafisiaria hereditaria múltiple o enfermedad de Ribbing (1). Esta se hereda como una enfermedad autosómica recesiva, representa una condición rizomélica (predominio en miembros inferiores) y afecta la diáfisis de los huesos.

En 1972, Sparkes y Graham (4) plantearon que la enfermedad de Ribbing era una variante del adulto de la enfermedad de Camurati-Engelmann. Esta propuesta también fue sugerida por Makita y cols. (5) al estudiar tres generaciones de japoneses con enfermedad de Camurati-Engelmann; tras analizar a 12 pacientes, concluyeron que esta enfermedad y la de Ribbing representan una variación fenotípica de la misma entidad. Sin embargo, al revisar las dos entidades desde su descripción, el inicio de la enfermedad, la genética y los aspectos radiológicos, Shier y cols. (6) sostienen que son dos entidades totalmente diferentes.

Se caracteriza por un incremento óseo benigno a nivel endosteal y perióstico en los huesos largos

de los miembros inferiores (fémur y tibias). Es frecuente en mujeres y se manifiesta con dolores óseos casi siempre unilaterales o asimétricos; pueden presentarse de forma bilateral pero asincrónica. Afecta especialmente la diáfisis de los fémures o las tibias en jóvenes pospuberales. Los pacientes casi siempre consultan por dolores óseos. Cuando la entidad no se conocía bien, se diagnosticaba erróneamente como osteomielitis debido a la hipercaptación del radionúclido. Por los hallazgos radiológicos, esta enfermedad se puede confundir con otras displasias esclerosantes como la enfermedad de Camurati-Engelmann, la enfermedad de Van Buchem y la enfermedad de Erdheim-Chester.

Ribbing (1) llamó la atención sobre los dolores en las piernas. A veces es difícil diferenciarla de la enfermedad de Camurati-Engelmann (ECE), pero las características clínicas son distintas. Seeger y cols. (7) en 1996, en la revista *American Journal of Roentgenology*, analizaron las diferencias entre estas dos enfermedades:

- La ECE es más frecuente en la niñez; la enfermedad de Ribbing (ER) es frecuente en la pubertad.
- La ECE es bilateral y simétrica; la ER es asimétrica, unilateral y, si es bilateral, es asincrónica.
- En la ECE se describe el compromiso de la base del cráneo y un tipo de osificación específico.
- La ECE se hereda en forma autosómica dominante, mientras que la ER es autosómica recesiva.

Abdul-Karim y cols. (8) en 1988 describieron la osteoesclerosis intramedular de esta patología ósea en 5 casos y analizaron los aspectos clínico-patológicos. Seeger y cols. (7) concuerdan con el concepto de Abdul-Karim (8), definiendo muy bien la enfermedad como un incremento unilateral de hueso endosteal

¹ Profesor Titular de la Facultad Medicina, Universidad Nacional, BogotáColombia

sin engrosamiento cortical, observable en estudios gammagráficos.

Beals y cols. (9) en 2002 informaron un caso y revisaron 12 pacientes, describiendo que tenían un promedio de edad de 23 años; el dolor óseo se observó en 9 de los 12 pacientes. A diferencia del estudio de Seeger y cols. (7), que incluyó 6 pacientes (todas mujeres con un promedio de edad de 41 años) donde la tibia era el hueso más afectado y el compromiso frecuentemente bilateral, Beals encontró que le sigue en frecuencia el fémur, pudiendo ser unilateral o bilateral. En algunos pacientes se pueden afectar el peroné y el radio. El compromiso óseo es asincrónico y los síntomas casi siempre se inician en las tibias (9).

PATOGÉNESIS

No es claro el mecanismo patogénico de la enfermedad. Uno de los trabajos realizados en el servicio de Reumatología del Hôtel-Dieu en Nantes (Francia) por Anne Savoie y cols. (10), observó en dos de cinco pacientes una mutación heterocigota en el exón 2 de TGFB1 (C 466 C>T, pArg 156 Cys), una observación encontrada también en la enfermedad de Camurati-Engelmann.

Las familias estudiadas por Ribbing (1) y uno de los casos de Seeger (7) tenían otros familiares afectados, lo que sugiere una herencia de tipo recesiva.

ASPECTOS CLÍNICOS

Los aspectos clínicos principales son los dolores óseos en las piernas (*vide supra*). Ocurre especialmente en mujeres jóvenes. Casi siempre compromete un miembro, pero puede ser bilateral, siendo asincrónico en lo relacionado al inicio del dolor, el cual suele oscilar entre 9 y 96 meses de diferencia entre una

pierna y otra. El dolor se incrementa con la actividad física.

Los pacientes no tienen antecedentes de enfermedades reumáticas previas ni problemas musculares. Recientes estudios demuestran que el dolor podría estar asociado con edema de la médula ósea, y no está clara la relación exclusiva con la osteoesclerosis medular.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

En estos casos con dolores en las piernas, se deben descartar: fracturas por estrés, osteomielitis, displasia fibrosa, osteoma osteoide, osteosarcoma, melorreostosis, hiperfosfatasia, linfomas, histiocitosis, esclerosis intramedular, adamantinoma, enfermedad de Erdheim-Chester, enfermedad de Van Buchem, sífilis (periostitis sífilítica), hipervitaminosis A, hiperostosis endosteales y esclerosteosis.

El diagnóstico diferencial más importante es con la enfermedad de Camurati-Engelmann (displasia diafisiaria progresiva), que produce dolor en las piernas, marcha de pato, cansancio, debilidad muscular y anemia. Seeger y cols. (7) puntualizan las diferencias clave:

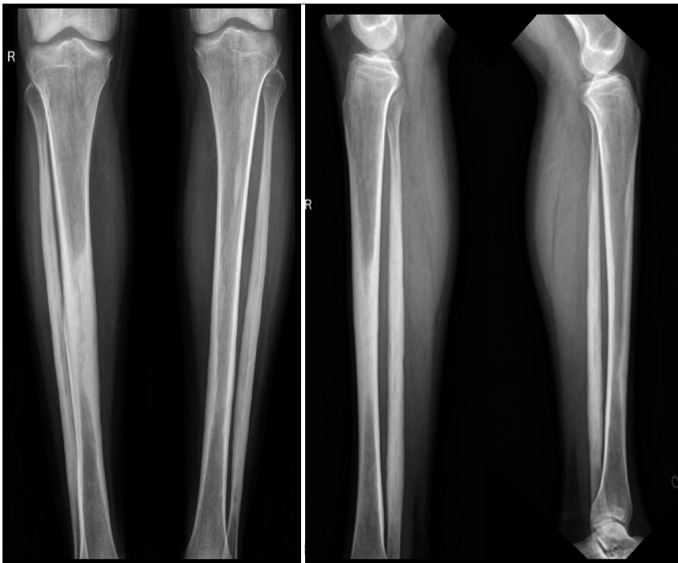
- La ECE es un defecto en la osificación del hueso intramembranoso (afecta huesos largos y cráneo); la ER solo compromete los huesos largos.
- Desde el punto de vista histopatológico, en la ECE se observa un engrosamiento trabecular y el sistema haversiano puede ser anormal, implicando tanto a osteoblastos como osteoclastos (afectando resorción y formación). En la ER participan predominantemente los osteoblastos y se observa una obstrucción del sistema haversiano.

Característica	Enfermedad de Ribbing	Enf. Camurati-Engelmann
Herencia	Autosómica Recesiva	Autosómica Dominante
Inicio	Pubertad / Adultez joven	Infancia
Simetría	Asimétrica (o asincrónica)	Bilateral y Simétrica
Localización	Tibia y fémur (Diáfisis)	Huesos largos y Base del cráneo
Síntomas extraóseosRarosDebilidad muscular, marcha de pato	Retraso psicomotor, hidrocefalia	Variable

ASPECTOS RADIOLÓGICOS

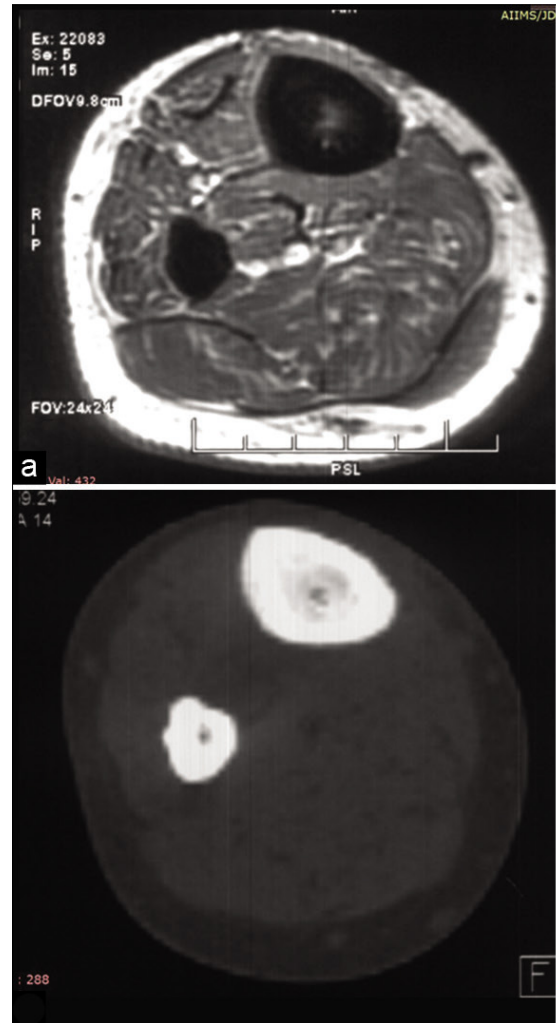
Esta enfermedad afecta especialmente los huesos tubulares largos y la radiografía simple es de gran ayuda.

- **Rayos X:** La proyección AP de las piernas muestra un engrosamiento de la cortical de una o ambas tibias; el incremento suele ser asincrónico. La imagen no compromete las epífisis. (Figura 1)
- **Tomografía (TC) y Resonancia Magnética (RM):** En las imágenes coronales y axiales se puede apreciar el edema de la médula ósea, uni o bilateralmente. Afecta las tibias especialmente y suele demostrar el engrosamiento cortical (Figura 2). Estos procedimientos revelan la extensión de la enfermedad, permiten analizar el periostio y los tejidos blandos.
- **Gammagrafía ósea ($^{99m}\text{Tc-MDP}$):** Demuestra una captación irregular (hipercaptación) en la región de la diáfisis (Figura 3).



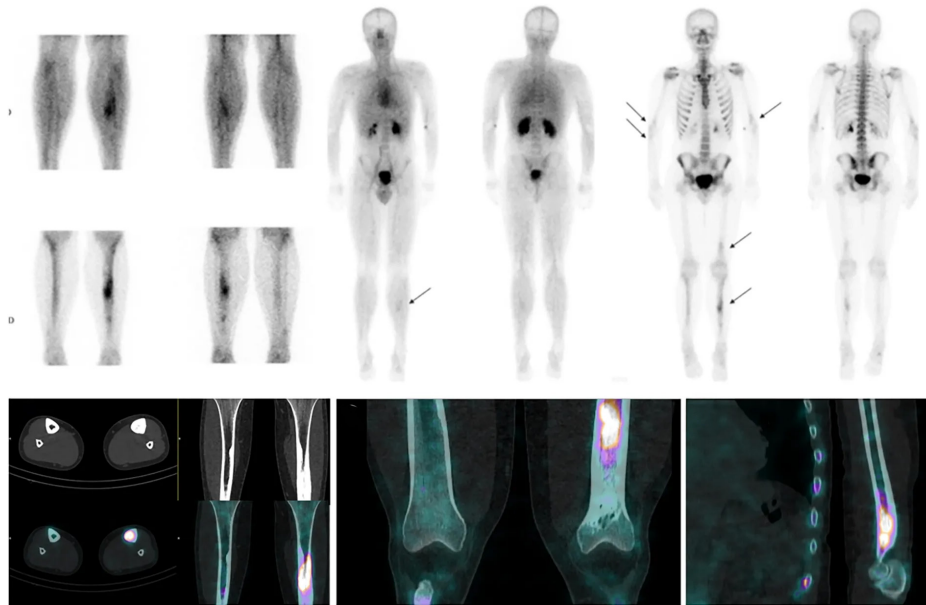
Crédito de la imagen: *International Journal of Medical Science Reports* (2021); bajo licencia Creative Commons CC BY.

Figura 1. Esclerosis diafisaria asimétrica en Enfermedad de Ribbing. Radiografía AP de miembros inferiores que ilustra el hallazgo clásico. Se observa un marcado engrosamiento cortical endosteal y perióstico confinado a la diáfisis de la tibia, con un patrón marcadamente asimétrico y preservación total de las epífisis y metáfisis.



Crédito de la imagen: *International Journal of Medical Science Reports* (2021); bajo licencia Creative Commons CC BY.

Figura 2. Edema de médula ósea. Corte coronal de Resonancia Magnética (secuencia STIR) de las tibias. Además de confirmar el severo engrosamiento cortical diafisario, evidencia hiperintensidad intramedular compatible con edema óseo, hallazgo fisiopatológico directamente relacionado con el dolor óseo que reportan los pacientes.



Crédito de la imagen: Dambrain A, Bouron C, Lacoëuille F; *Frontiers in Nuclear Medicine* (2025); bajo licencia Creative Commons CC BY 4.0.

Figura 3. Hipercaptación gammagráfica. Gammagrafía ósea con Tc-99m MDP que revela un foco de hipercaptación intenso y asimétrico confinado a la diáfisis tibial afectada. Este estudio funcional es fundamental para evaluar la actividad osteoblástica localizada y diferenciarla de procesos sistémicos.

LABORATORIO

Los marcadores de formación ósea como la fosfatasa alcalina y la osteocalcina no suelen estar elevados. Los marcadores de resorción ósea como los N-telopéptidos, la piridinolina y la deoxipiridinolina también son normales.

Esto define a la ER como una enfermedad que no se asocia a un alto recambio óseo, debido a lo limitado de la cantidad del compromiso óseo. Los estudios histopatológicos son limitados para diferenciar una preponderancia clara de la actividad osteoblástica sobre la osteoclástica, aunque la clínica sugiere predominio osteoblástico.

TRATAMIENTO

El tratamiento es sintomático:

1. **Farmacológico:** Se utilizan antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y analgésicos para el dolor fluctuante.
- **Bifosfonatos:** Han sido utilizados en algunos casos bajo la premisa de disminuir el recambio óseo, aunque sus efectos son controversiales (11,12). Ziran y cols. (12) utilizaron el pamidronato sin obtener una respuesta adecuada.
- **Corticosteroides:** Algunos investigadores utilizan la metilprednisolona para suprimir la

formación ósea y el proceso inflamatorio a nivel de la médula ósea, pero no se deben utilizar por tiempo prolongado debido a los eventos adversos.

1. **Quirúrgico:** Cuando el dolor no responde al tratamiento médico, se suele utilizar la fenestración intramedular. Sin embargo, debido a la esclerosis ósea y la obliteración completa del canal medular, este procedimiento debe realizarse con prudencia (9).

ANEXOS

REFERENCIAS

1. Ribbing S. Hereditary, Multiple, Diaphyseal Sclerosis. *Acta Radiologica*. 1949;os-31(5-6):522-536. doi:10.1177/028418514903100510.
2. Camurati M. Di un raro caso di osteite simmetrica ereditaria degli arti inferiori. *Chi-rurgia degli Organi di Movimento* 19226662–665.

ENFERMEDAD DE PYLE (DISPLASIA METAFISARIA)

Antonio Iglesias-Gamarra¹

HISTORIA

Edwin Pyle describió esta enfermedad al observar a un niño de 5 años que consultó por genu valgum, limitación de la extensión de las articulaciones de los codos y clavículas amplias en su trayecto, fáciles de palpar. Esto se debía a un trastorno del modelamiento de la metáfisis de los huesos tubulares. Esta enfermedad es benigna; la salud general no se altera, el promedio de vida es normal y los pacientes tienen una apariencia física conservada.

En el caso descrito por Pyle (1), el investigador lo titula "A case of unusual bone development", reportando en 1931 el caso evaluado en enero de 1930. La importancia del informe radica en la observación temprana de la anomalía en la rodilla.

La salud del niño era normal y no presentaba problemas nutricionales, descartándose el raquitismo ya que la placa de crecimiento estaba aumentada de tamaño y era regular. Sin embargo, la metáfisis distal del fémur y la proximal de la tibia eran amplias, con la cortical delgada a ese nivel. Para esa época ya se había descrito la osteopetrosis, pero ninguna imagen era comparable.

Pyle resaltó que en los fémures, radios y tibias se debían observar los extremos, donde la metáfisis es amplia, condicionando el genu valgum. Estudios de simetría son escasos, y los análisis de calcio, fósforo y metabolismo mineral suelen ser normales. Bakwin y Krida, en 1937 (2), reestudiaron a este paciente junto a un hermano y denominaron la entidad "Familial metaphyseal dysplasia". Mientras que Pyle, cirujano ortopeda de Connecticut, la llamó "Un caso de desarrollo óseo inusual", autores posteriores como Hermel et al. en 1953 (3), Komins en 1954 y Feld et al. en 1954, emplearon la misma descripción en familiares, ya en la edad adulta.

Jackson y cols. (4) en 1954 definieron mejor la enfermedad, diferenciándola de la displasia cráneo-

neo-metafisaria, la cual se caracteriza por esclerosis del cráneo y un defecto en el modelamiento metafisario. A partir de esa fecha, existieron dificultades para diferenciar la enfermedad de Pyle de la displasia cráneo-metafisaria. Esta confusión semántica fue clarificada por Gorlin, Koszalka y Spranger (5), quienes realizaron un análisis crítico de las displasias cráneo-tubulares óseas con hiperostosis en 1969 en la revista *Birth Defects*. Ya en 1970, este grupo definió la Pyle's disease (Displasia metafisaria familiar).

En la reunión de nomenclatura de París en 1977, se aceptó el epónimo de Enfermedad de Pyle. De esta manera se han descrito varios casos a nivel mundial, incluyendo los reportados por Cohn en 1933 (6) en Alemania; Forestier en Francia; Daniel en 1960 (7) en dos hermanos en la India; Tognolo y Manaresi (8) en Italia al describir dos hermanos; y Raad y Beighton (9) en 1978 en un hombre y una mujer de 24 años en Sudáfrica (Afrikaners). Los casos descritos en EE.UU. incluyen los de Pyle (1931), Bakwin y Krida (1937), Hermel et al. (1953), Feld et al. (1954) y Gorlin et al. (1970).

ASPECTOS CLÍNICOS

Desde 1970 ha existido una confusión semántica entre la enfermedad de Pyle (considerada autosómica recesiva) y la displasia cráneo-metafisaria (usualmente dominante). Gorlin, Koszalka y Spranger (5) caracterizaron la enfermedad de Pyle, al igual que Mabile, Benoit y Castera (10), diferenciándola de la displasia cráneo-metafisaria. Esta última se distingue por la presencia de parálisis facial, distorsión craneofacial y sordera, características ausentes en la enfermedad de Pyle.

Es una enfermedad benigna; la salud y la esperanza de vida no están alteradas. Las características clínicas principales son: genu valgum (rodillas en X), limitación de la extensión de los codos y clavículas amplias y fáciles de palpar. Muchos pacientes presentan caries dentales y prognatismo. Suelen ser pacientes altos y sus huesos pueden presentar osteopenia debido al ensanchamiento metafisario

¹ Profesor Titular de la Facultad Medicina, Universidad Nacional, BogotáColombia

de los huesos tubulares largos. Los cambios más marcados se observan en el extremo inferior de los fémures, adoptando una configuración en “matraz de Erlenmeyer”. La región proximal de los humeros y los extremos distales del radio y cúbito son amplios; la región proximal de la tibia y peroné está expandida. La cortical de los huesos a nivel de la diáfisis medial muestra engrosamiento. En las manos, la región distal de los metacarpianos es amplia, al igual que las regiones proximales de las falanges.

ASPECTOS RADIOLÓGICOS

CRÁNEO:

En su primera descripción (1), Pyle no informó afectación craneal. Sin embargo, en 1961, Silverman (11) demostró un engrosamiento tanto del calvario como de la base del cráneo, atribuido a un defecto en el modelado óseo. Esta alteración es notable en la bóveda craneana, que suele presentar esclerosis. Los huesos mastoides y nasales suelen estar poco desarrollados y es frecuente el prognatismo.

TÓRAX:

Se observa ensanchamiento en la región medial de las clavículas y en la unión costo-condral de las costillas. Las escápulas no suelen afectarse.

COLUMNA:

Los hallazgos más frecuentes son platispondilia a nivel dorsal, escoliosis dorsal y espondilolistesis..

PELVIS:

Lo más notable es el ensanchamiento de las ramas isquiopúbicas. Las crestas ilíacas son normales.

MIEMBROS SUPERIORES:

Ampliación de la parte medial de la diáfisis y adelgazamiento cortical; los radios y cúbitos se observan amplios en su parte distal. En las manos se observa un defecto en el modelamiento de las epífisis proximales de las falanges y del primer metacarpiano.

MIEMBROS INFERIORES:

En los fémures se observa la alteración distal en forma de Erlenmeyer que se amplía hacia la diáfisis medial. Tibias y peronés son amplios con corticales diafisarias delgadas. Puede haber abombamiento en forma de S y osteopenia generalizada.

PATOGÉNESIS

Frizzled es una familia de receptores acoplados a proteínas G que sirven como ruta para la señalización Wnt y otras vías de señalización. Cuando se activa *Frizzled*, se produce la activación de la proteína Dishevelled, lo cual desencadena una cascada de señalización en el citosol.

En la enfermedad de Pyle se describe una mutación en el gen *SFRP4* (Secreted *Frizzled* Related Protein 4). Esta fisiopatología se ha corroborado en modelos animales, específicamente en ratones deficientes en *SFRP4*, los cuales desarrollan una enfermedad fenotípicamente parecida a la de Pyle.

En los pacientes humanos con esta enfermedad se han descrito tres mutaciones principales en los exones 2 y 4 de *SFRP4*. Específicamente, Galada y cols. (14) describieron una mutación homocigota de *SFRP4* como causante de la patología.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debido a la deformidad del fémur en matraz de Erlenmeyer, se debe realizar diagnóstico diferencial con las entidades listadas en la Tabla 1. Cada una posee características radiológicas y clínicas distintivas.

TABLA 1. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA DEFORMIDAD EN MATRAZ DE ERLENMEYER

Enfermedad	Características Distintivas
Enfermedad de Pyle	Asintomática, genu valgum, clavículas anchas, sin parálisis de pares craneales.
Displasia Cráneo-Metafisaria	Hiperostosis craneal severa, compresión de pares craneales (sordera, parálisis facial).
Enfermedad de Gaucher	Hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia, dolor óseo.
Osteopetrosis	Aumento generalizado de la densidad ósea ("huesos de mármol"), fragilidad.
Enfermedad de Niemann-Pick	Afectación neurológica, visceromegalia.
Talasemia	Anemia hemolítica severa, cambios óseos por expansión medular.
Intoxicación por Plomo	Líneas densas metafisarias, clínica toxicológica.

TRATAMIENTO

La mayoría de los casos son asintomáticos y no requieren intervención. Sin embargo, aquellos casos con genu valgum severo o fracturas requieren tratamiento ortopédico.

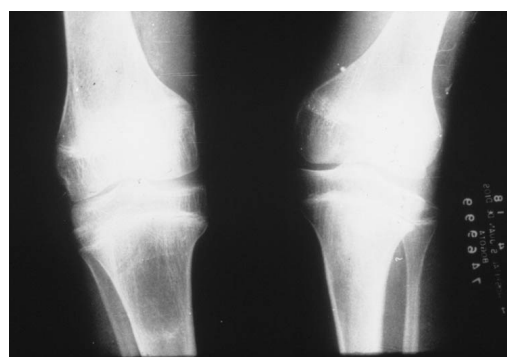
- Se puede realizar epifisiodesis de la tibia asimétrica.
- En casos de inestabilidad de rodillas, se indica osteotomía bilateral para corregir el eje.
- La consejería genética es fundamental para estos pacientes y sus familias.

COMENTARIOS

C.A. Hamann, en 1910 (13), describió hallazgos en un fémur procedente de una momia de la región de Nubia que presentaban características compatibles con la enfermedad de Pyle. Esta descripción fue referenciada posteriormente por Jackson et al. (4). Se han documentado casos en Sudáfrica, Francia, Alemania, Italia, España e India, lo que sugiere que la enfermedad es panétnica, aunque su reporte sea infrecuente.

DISPLASIA CRÁNEO- METAFISIARIAS

Las radiografías de los huesos largos y tubulares demuestran un ensanchamiento de las metáfisis en forma de "matraz de Erlenmeyer". La diáfisis está restringida a un sector en la mitad del hueso, con canal medular y paredes corticales de aspecto normal. Las epífisis son grandes, pero de morfología normal; en contraste, las metáfisis están aumentadas de tamaño, observándose un adelgazamiento de los tejidos esponjosos y corticales (Figuras 3 y 4)...



Figuras 1 y 2. La facies de la paciente se observa normal. Imagen tomada del reporte de Jiménez V, Bohórquez I, Arias M. (15), quienes informan otro caso de displasia metafisaria familiar o enfermedad de Pyle en Colombia.



Fig. 2. Facies aparentemente normal.

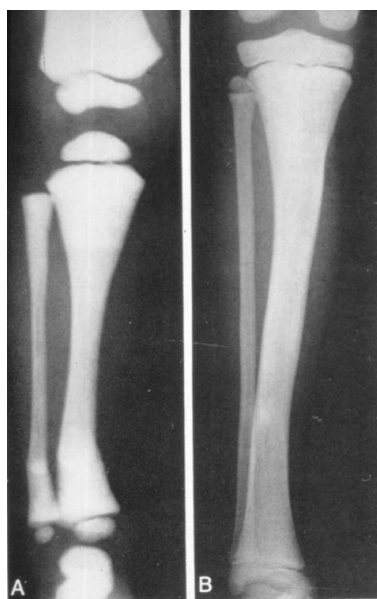


Figura 3. Radiografía de rodillas bilateral (fémur distal y tibia proximal). Se observa un ensanchamiento de las metáfisis (extremos) de los huesos, otorgándoles una apariencia tubular o en forma de “matraz de Erlenmeyer”. Nótese el adelgazamiento de las corticales en las áreas ensanchadas.



Fig 4. Femur.

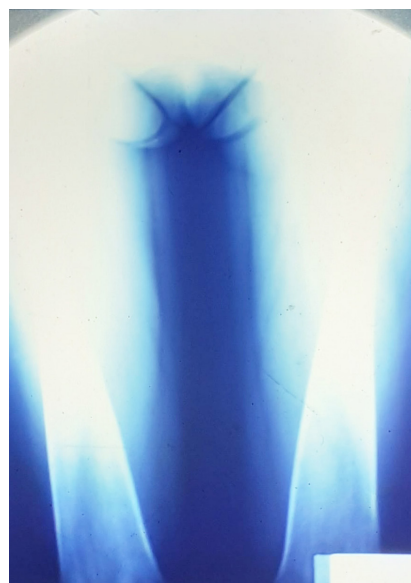


Fig 5



REFERENCIAS

1. Pyle E. A case of unusual bone development. J Bone Joint Surg Am. 1931;13:874-6.

-
- 2.** Bakwin H, Krida A. Familial Metaphyseal Dysplasia. *Am J Dis Child*. 1937;53:1521-1527.
 - 3.** Hermel MB, Gershon-Cohen J, Jones DT. Familial metaphyseal dysplasia. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1953;70(3):413-21.
 - 4.** Jackson WP, Albright F, Drewry G, Hanelin J, Rubin MI. Metaphyseal dysplasia, epiphyseal dysplasia, diaphyseal dysplasia, and related conditions. I. Familial metaphyseal dysplasia and craniometaphyseal dysplasia. *AMA Arch Intern Med*. 1954;94(6):871-85.
 - 5.** Gorlin RJ, Koszalka MF, Spranger J. Pyle's disease (familial metaphyseal dysplasia). A presentation of two cases and argument for its separation from craniometaphyseal dysplasia. *J Bone Joint Surg Am*. 1970;52(2):347-54.
 - 6.** Cohn M. Konstitutionelle Hyperspongiosierung des Skelets mit partiellem Riesenwuchs. *Fortschr Röntgenstr*. 1933;47:293.
 - 7.** Daniel A. Pyle's disease. *Indian J Radiol*. 1960;14:126.
 - 8.** Tognolo P, Manaresi C. La displasia metafisaria familiare. *Arch Putti Chir Organi Mov*. 1964;19:58.
 - 9.** Raad MS, Beighton P. Autosomal recessive inheritance of metaphyseal dysplasia (Pyle disease). *Clin Genet*. 1978;14(5):251-6.
 - 10.** Mabile JP, Benoit JP, Castera D. Dysplasie métaphysaire de Pyle [Pyle's metaphyseal dysplasia]. *Ann Radiol (Paris)*. 1973;16(11):723-30.
 - 11.** Silverman FN. Epiphysial dysplasia; a protein entity. *Ann Radiol (Paris)*. 1961;4:833-67.
 - 12.** Kiper PO, Saito H, Gori F, Unger S, Hesse E, Yamana K, et al. Cortical-Bone Fragility--Insights from sFRP4 Deficiency in Pyle's Disease. *N Engl J Med*. 2016;374(26):2553-2562.
 - 13.** Hamann CA. An Abnormality in the Form of the Femur. *Cleveland M J*. 1910;9.
 - 14.** Galada C, Shah H, Shukla A, Girisha KM. A novel sequence variant in SFRP4 causing Pyle disease. *J Hum Genet*. 2017;62(5):575-6.
 - 15.** Jiménez V, Bohórquez I, Arias M. Otro caso de displasia metafisaria familiar o enfermedad de Pyle. *Rev Fac Med (Bogotá)*. 1963;31:83-89.

ESCLEROSTEOSIS (ENFERMEDAD DE TRUSWELL-HANSEN)

Antonio Iglesias-Gamarra¹

INTRODUCCIÓN E HISTORIA

En 1937, Falconer y Ryrie (1) describen una familia y la denominan “Generalised osteosclerosis” en Sudáfrica. En el capítulo Sclerosteosis del libro de Peter Beighton y Cremin (2) hay un recuento histórico y lo informan de acuerdo al año de su descripción: como las de Higinbotham y Alexander (3) en 1941; Kelley y Lawlah (4) en 1946; Pietruschka (5) en 1958; Klintworth (6) en 1963 y Beighton y cols. (2) en 1976. Hasta 1979, se publican 5 artículos con esta patología. Muchos de los artículos la describían como una variante de la osteopetrosis, hasta el artículo clásico de A.S. Truswell (7) en 1958, titulado “Osteopetrosis with syndactyly: A morphological variant of Albers-Schönberg’s disease”, quien describe la enfermedad pero la denomina osteopetrosis. H.G. Hansen (8), en el libro publicado por Opitz y Schmidt, describe su capítulo con el nombre de “Sklerosteose” e informa un caso en 1967.

Beighton, Cremin y Hamersma (2) en 1976 describen los aspectos radiológicos en 27 afrikáneres y otros 17 pacientes en Sudáfrica; Hansen (8) en 1967 utiliza el término “Sklerosteose”, que es un anglicismo, que es la denominación que se utiliza en el mundo y en este libro.

Además de Sudáfrica, se informan casos en Nueva York por Higinbotham y Alexander (3) en 1941; una mujer joven en Suiza por Pietruschka (5) en 1958; en una mujer en Japón por Sugiura y Yasuhara (9) en 1975; una familia de negros americanos por Kelley y Lawlah (4) en 1946; también se ha informado en la India, especialmente en el sur.

Además de Sudáfrica, se informan casos en Nueva York por Higinbotham y Alexander (3) en 1941; una mujer joven en Suiza por Pietruschka (5) en 1958; en una mujer en Japón por Sugiura y Yasuhara (9) en 1975; una familia de negros americanos por Kelley y Lawlah (4) en 1946; también se ha informado en la India, especialmente en el sur.

Hay 4 tipos de hiperostosis cortical generalizada:

La enfermedad de Van Buchem es una enfermedad descrita en Holanda por el autor antes mencionado y la esclerosteosis es una enfermedad que se inició en los agricultores blancos procedentes de Holanda también, quienes se separaron de la Dutch East India Co y se establecieron en el área rural de Sudáfrica, cuya denominación son los afrikáneres. En esta población se estima que la tasa de portadores del gen es aproximadamente de 1 en 100 individuos. Esta displasia ósea esclerosante, de acuerdo al concepto de Balemans (10) y un grupo de investigadores, quienes documentaron una deficiencia de una proteína denominada SOST. Otro grupo, en el que el primer autor es Brunkow y en el que participan Beighton y Mulligan (11), en la revista American Journal of Human Genetics, publicaron en el año 2001; estos artículos son fundamentales ya que se empiezan a clarificar por la biología molecular y la patogénesis de estas enfermedades.

PATOGÉNESIS

La esclerosteosis se diferencia de la enfermedad de Van Buchem porque los pacientes son altos y tienen sindactilia. Se han descrito 2 tipos de esclerosteosis: la tipo 1 se debe a la mutación del SOST, gen que modifica la síntesis de la esclerostina y está mapeado en el cromosoma 17q12-q21 de acuerdo al trabajo de Balemans y cols. (10) en el año 2001.

La esclerostina es una glicoproteína que inhibe la señal canónica Wnt que se une al correceptor LRP5/6, y a través de esta vía se inactiva este correceptor, lo que genera con este mecanismo una disminución en la formación ósea; además, la esclerostina suele unirse al receptor LRP4, y se ha logrado demostrar recientemente una inhibición importante de la esclerostina; esta mutación hipomórfica en el receptor LRP4 suele causar la esclerosteosis.

El tipo 2 se debe a la mutación del gen LRP4 (Low-density lipoprotein receptor-related protein) localizado a nivel del cromosoma 11p11.2, de acuerdo al trabajo de Leupin y cols. (12) en el 2011; la

¹ Profesor Titular de la Facultad Medicina, Universidad Nacional, BogotáColombia

esclerostina es secretada por los osteocitos y es regulada negativamente (down-regulated) por los osteoblastos, al inhibir la vía del Wnt que media la liberación de β -catenina. La esclerostina causa la internalización de LRP5, el correceptor de Wnt. LRP4 facilita la interacción de la esclerostina con el Wnt. La enfermedad de Van Buchem por mutación de la retroregulación (downstream) de la esclerostina; la pérdida de la función de la esclerostina incrementa la actividad osteoblástica y genera la osteocondensación.

Es un trastorno autosómico recesivo generado por variaciones alélicas en el gen que codifica para SOST con repercusión en la vía de señalización BMP/SMADS; 4 mutaciones inactivantes han sido identificadas para esta enfermedad; 3 mutaciones introducen un codón de parada prematuro, más una cuarta que implica la sustitución de una base y la expresión de SOST defectuosa, con inapropiado empalme genético (splicing).

Se caracteriza por un engrosamiento óseo progresivo con hiperostosis y osteoesclerosis craneotubular generalizada con respecto a la epífisis, elongamiento del maxilar, afectación de los neuroforámenes en la base del cráneo, dolor de huesos largos a la presión y ausencia de fracturas. Se diferencia de la enfermedad de Van Buchem por la presencia de sindactilia entre el segundo y tercer dedo de las manos, displasias de las uñas e incremento de la talla, que dan la apariencia de gigantismo. La mutación a nivel del SOST genera un defecto en la expresión de la esclerostina.

La pérdida de la función del gen está relacionada con tres diferentes enfermedades caracterizadas por hiperostosis craneotubulares, como la esclerosteosis, la displasia craneodiafisaria y la enfermedad de Van Buchem. Las tres enfermedades están relacionadas con la pérdida de la función del gen SOST. La primera es la esclerosteosis, que se caracteriza por una mutación homocigota; la segunda es la displasia craneotubular, cuya mutación es heterocigota; y la enfermedad de Van Buchem es causada por una delección de 52 kb, que es esencial en la regulación de algunos elementos específicos. El concepto de correlación genotipo-fenotipo es importante, ya que la esclerosteosis tipo 1 y la enfermedad de Van Buchem son clínica y radiológicamente parecidas.

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad es frecuente entre los afrikáneres, ya sea en individuos aislados o en múltiples miembros de una misma familia. Esta condición ha sido especialmente estudiada en la población afrikáner de Sudáfrica por Peter Beighton (13) y su grupo, quienes hasta 1962 habían documentado un total de 62 pacientes; en Brasil, por Freire de Paes Alves y cols. (14) en 1982; en Estados Unidos, por Higinbotham y Alexander (3), Kelley y Lawlah (4), y Stein y cols. (15) en 1983; en Alemania, por Pietruschka (5) en 1958; en Japón, por Sugiura y Yasuhara (9) en 1975; en Senegal, por Tacconi y cols. (16) en 1998; y en el sur de la India, Amalnath y Vivekanandan (17) en 2013 describen otros casos.

La historia natural de la esclerosteosis se debe tener presente en aquellos pacientes afrikáneres de Sudáfrica que consultan por sobrecrecimiento del maxilar inferior, sobrecrecimiento del cráneo, sindactilia del segundo y tercer dedo, sordera y parálisis facial. Estos pacientes pueden morir por la elevación de la presión intracraneana y necesitan con urgencia una craniectomía.

Las displasias óseas esclerosantes relacionadas con el SOST, como la esclerosteosis, son autosómicas recesivas; de acuerdo a la genética, un 25% de los portadores del gen pudiesen ser afectados, un 50% tienen la probabilidad de ser portador asintomático y un 25% tienen la probabilidad de no ser afectado ni ser portador.

Para las pruebas utilizadas para analizar el fenotipo del SOST se utilizan pruebas moleculares, que incluyen, de acuerdo a los paneles de diagnóstico, prueba de un solo gen (single-gene testing) o se utilizan múltiples genes (multigene testing). Las pruebas de single-gene testing, al analizar la secuencia del SOST, pueden detectar delecciones pequeñas, inserciones y variantes de los splice, pero duplicaciones no son detectadas.

Con el panel multigen, que incluye el SOST y otros genes, se lograban estudiar variantes patogénicas y se pueden estudiar genes que no estén relacionados con la enfermedad. Los estudios utilizados por PCR o por la técnica MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) y las técnicas de microarreglos sirven para detectar delecciones de un solo gen o duplicaciones.

ASPECTOS CLÍNICOS

A la edad de 5 años, se caracteriza por prognatismo y prominencia frontal; a esta edad son altos, al compararlos con otros países, pero la deformación del maxilar, la cara y el cráneo, especialmente la parte media de la cara que es hipoplásica, genera una gran distorsión facial. Además, tienen mala oclusión dental; en la mayoría de estos casos tienen sindactilia. Estos niños crecen y de adultos parecen gigantes. La sindactilia se observa en el segundo y tercer dedo, y con hipoplasia de las uñas.

Los huesos de estos pacientes son duros y las fracturas son infrecuentes; en la niñez se observa parálisis facial y casi siempre es permanente en los pacientes adultos. Por el crecimiento del hueso del cráneo, sobre todo la calota o calvarium, la capacidad del cráneo se disminuye y se eleva la presión intracraneana, que en adultos debe vigilarse, ya que suele ocasionar muerte súbita por la impactación de la médula y bulbo en el foramen magno. Además, suele ocurrir parálisis facial bilateral, sordera en la niñez y compresión del nervio óptico a la edad adulta. Por la hiperpresión intracraneal, se debe estar pendiente para practicarle una craneotomía.

secundaria a parálisis facial (por atrapamiento de pares craneales) y prognatismo. B) Fusión cutánea (sindactilia) característica entre el segundo y tercer dedo de las manos, acompañada de hipoplasia ungueal. Imágenes de Amalnath SD, et al. (17).

EXPECTATIVA DE VIDA

Los estudios de Barnard y cols. (18) en 1980 sobre edad y esclerosteosis; el de Beighton en 1988; Hamersma y cols. (19) en el 2003 sobre la historia natural de la enfermedad; y los estudios de Van Lierop y cols. (20) en el 2011 y 2013, alertan sobre la expectativa de vida, que se reduce debido a la muerte súbita por el incremento de la presión intracraneal. Hamersma y cols. (19) en el 2003 informan que el promedio de edad es de 33 años. Para evitar esta mortalidad temprana, se indica la craniectomía temprana. Esta mortalidad temprana no se observa en la enfermedad de Van Buchem.

ASPECTOS RADIOLÓGICOS

En 1976, Beighton y cols. (2) describen en una forma magistral los hallazgos de esta enfermedad. El compromiso radiológico, como la esclerosis y el engrosamiento del cráneo, se inicia desde los 5 años y la hiperostosis progresa hasta la tercera década.

CRÁNEO: Se describe una hiperostosis con esclerosis en la base del cráneo y la región occipital, pero puede comprometer todo el cráneo, los huesos de la cara y especialmente el prognatismo y el crecimiento del maxilar inferior.

TÓRAX: Compromete las clavículas, las costillas y la escápula, que son más anchas y escleróticas.

COLUMNA: Compromete los cuerpos vertebrales y los pedículos, que son escleróticos pero no tienen distorsión.

PELVIS Y ACETÁBULOS: Son osteodensos en forma generalizada.

MIEMBROS: Los huesos tubulares son grandes con hiperostosis cortical, y son irregulares a nivel de la cortical. Son duros. La sindactilia del segundo y tercer dedo de las manos se observa, pero no en los pies.



Figura 1. Manifestaciones fenotípicas de la Esclerosteosis. A) Paciente con rasgos faciales toscos, asimetría



Figura 2. Radiografía lateral de cráneo que evidencia una hiperostosis generalizada y masiva. Se observa un marcado engrosamiento de la calota (bóveda craneal), obliteración del espacio diploico, esclerosis densa de la base del cráneo y un prominente prognatismo mandibular.



Crédito de la imagen: Leupin O, et al.; *The Journal of Biological Chemistry* (2011); © The American Society for Biochemistry and Molecular Biology.

Figura 3. Sindactilia y esclerosis tubular en Esclerosteosis. Radiografía AP de manos que revela osteoesclerosis difusa con hiperostosis cortical que afecta uniformemente a metacarpianos y falanges. Se evidencia la característica fusión (sindactilia) y distorsión ósea/de tejidos blandos entre el segundo y tercer rayo, un hallazgo radiológico distintivo que diferencia a la Esclerosteosis de la Enfermedad de Van Buchem.



Figura 4. Osteoesclerosis pélvica. Radiografía AP de pelvis que demuestra un incremento generalizado y simétrico de la densidad ósea (osteoesclerosis) afectando los huesos ilíacos y los fémures proximales.

LABORATORIO

Los niveles de la esclerostina se pueden determinar en algunos laboratorios de investigación, pero muy pocas veces se realiza en aquellos países en donde se ha descrito esta enfermedad, debido a la mutación del SOST y la inhibición de la producción y la actividad.

Para la densitometría ósea en pacientes afectados o en los portadores, si son niños o adolescentes se utiliza el Z-Score, en la que se observa un valor de 7.73 y 14.43 en columna, en cadera entre 7.81 y 11.51 y en los antebrazos el Z-Score oscila entre 4.44 y 9.53. Estos valores son bien altos en los pacientes estudiados por el grupo de Jessica C. Gardner y cols. (21), realizados por la Universidad de Cape Town y de la Universidad de Leiden.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento disponible para esta enfermedad, solo se utilizan algunas recomendaciones para aliviar los síntomas y prevenir las complicaciones.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

A los pacientes con sindactilia se le puede practicar corrección quirúrgica. Descompresión quirúrgica de los pares craneanos como el facial. Craniectomía y drenaje ventriculoperitoneal para mejorar la presión intracraneal. Reducción quirúrgica para el sobre-

crecimiento del maxilar inferior; cirugía para el oído medio e implantes cocleares; descompresión de la órbita por proptosis ocular y glaucoma; descompresión del cordón espinal por radiculopatía.

SEGUIMIENTO

Requieren asesoría durante la niñez por el crecimiento de los huesos, el mal alineamiento y mala oclusión dental, el atrapamiento de los pares craneanos y el aumento de la presión intracraneal.

Evitar los medicamentos que se utilizan para tratar la osteoporosis como: bisfosfonatos, denosumab, modulación selectiva de los receptores de los estrógenos, teriparatida, abaloparatida, romosozumab.

CONSEJERÍA GENÉTICA

Se debería explicar a los candidatos sobre esta enfermedad, que está relacionada con el *SOST*, y que es una enfermedad autosómica recesiva.

REFERENCIAS

1. Falconer AW, Ryrie BJ. Report on a familial type of generalised osteosclerosis. *Med Press*. 1937;195:12.
2. Beighton P, Cremin BJ, Hamersma H. The radiology of sclerosteosis. *Br J Radiol*. 1976;49(587):934-9.
3. Higinbotham NL, Alexander SF. Osteopetrosis. Four cases in one family. *Am J Surg*. 1941;53:444.
4. Kelley CH, Lawlah JW. Albers-Schönberg disease; a family survey. *Radiology*. 1946;47(5):507-13.
5. Pietruschka G. Weitere Mitteilungen über die Marmorknochenkrankheit (Albers-Schönbergsche Krankheit) nebst Bemerkungen zur Differentialdiagnose. *Klin Monbl Augenheilkd Augenarztl Fortbild*. 1958;132(4):509-25.
6. Klintworth GK. The neurologic manifestations of osteopetrosis (Albers-Schönberg's disease). *Neurology*. 1963;13:512-9.
7. Truswell AS. Osteopetrosis with syndactyly; a morphological variant of Albers-Schönberg's disease. *J Bone Joint Surg Br*. 1958;40-B(2):209-18.
8. Hansen HG. Sklerosteose. En: Opitz H, Schmidt F (eds). *Handbuch der Kinderheilkunde*, vol 6. Berlín, Heidelberg, Nueva York: Springer; 1967. p. 351.
9. Sugiura Y, Yasuhara T. Sclerosteosis. A case report. *J Bone Joint Surg Am*. 1975;57(2):273-7.
10. Balemans W, Ebeling M, Patel N, Van Hul E, Olson P, et al. Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST). *Hum Mol Genet*. 2001;10(5):537-43.
11. Brunkow ME, Gardner JC, Van Ness J, Paeper BW, Kovacevich BR, et al. Bone dysplasia sclerosteosis results from loss of the SOST gene product, a novel cystine knot-containing protein. *Am J Hum Genet*. 2001;68(3):577-89.
12. Leupin O, Piters E, Halleux C, Hu S, Kramer I, et al. Bone overgrowth-associated mutations in the LRP4 gene impair sclerostin facilitator function. *J Biol Chem*. 2011;286(22):19489-500.
13. Beighton P, Durr L, Hamersma H. The clinical features of sclerosteosis. A review of the manifestations in twenty-five affected individuals. *Ann Intern Med*. 1976;84(4):393-7.
14. Freire de Paes Alves A, dos Santos Lobo M, da Silva Oliveira Z, Dutra de Oliveira L. Sclerosteosis: A marker of Dutch ancestry? *Rev Bras Genet*. 1982;5(4):825-34.
15. Stein SA, Witkop C, Hill S, Fallon MD, Virstein L, et al. Sclerosteosis: neurogenetic and pathophysiologic analysis of an American kinship. *Neurology*. 1983;33(3):267-77.
16. Tacconi P, Ferrigno P, Cocco L, Cannas A, Tamburini G, et al. Sclerosteosis: report of a case in a black African man. *Clin Genet*. 1998;53(6):497-501.
17. Amalnath SD, Vivekanandan M. Sclerosteosis (Truswell-Hansen disease). *Indian J Hum Genet*. 2013;19(2):270-2.

-
- 18.** Barnard AH, Hamersma H, Kretzmar JH, Beighton P. Sclerosteosis in old age. *S Afr Med J.* 1980;58(10):401-3.
 - 19.** Hamersma H, Gardner J, Beighton P. The natural history of sclerosteosis. *Clin Genet.* 2003;63(3):192-7.
 - 20.** van Lierop AH, Hamdy NA, Hamersma H, van Bezooijen RL, Power J, et al. Patients with sclerosteosis and disease carriers: human models of the effect of sclerostin on bone turnover. *J Bone Miner Res.* 2011;26(12):2804-11.
 - 21.** Gardner JC, van Bezooijen RL, Mervis B, Hamdy NA, Löwik CW, et al. Bone mineral density in sclerosteosis; affected individuals and gene carriers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(12):6392-5.

SÍNDROME DE MELNICK-NEEDLES

Antonio Iglesias-Gamarra¹

OSTEODISPLASIA

Melnick y Needles (1) describieron en 1966, en la revista *American Journal of Roentgenology*, a dos familias no relacionadas con 13 personas afectadas en Estados Unidos, quienes presentaban una displasia ósea no diagnosticada a lo largo de cuatro y tres generaciones. Coste y cols. (2), dos años después, informaron el caso de una mujer de 50 años con las mismas características de lo informado *vide supra* y la denominaron osteodisplasia, término derivado del griego que significa “huesos malformados”.

Esta paciente, junto con una niña de 7 meses, fue descrita en la literatura francesa por Maroteaux, Chouraki y Coste como L'ostéodysplastie (síndrome de Melnick y Needles). Los huesos del cráneo y el esqueleto en general están malformados. Los primeros casos se estudiaron en EE. UU., pero los antecedentes de los pacientes eran característicos de Hungría e Italia. Se han descrito casos en Francia, Alemania, Australia y Países Bajos. La mayoría de los pacientes son mujeres.

ASPECTOS CLÍNICOS

Las características faciales incluyen ojos prominentes (exoftalmos), maxilar prominente al igual que la nariz, frente ancha y dientes mal alineados. La salud en general es buena, aun cuando las infecciones en los oídos son comunes. Los huesos largos de los miembros son abombados y las falanges distales son cortas. Con frecuencia presentan luxación de caderas y cifoescoliosis. Entre otras manifestaciones se describen el *pectus excavatum*, la hipoplasia medular y la hipertensión pulmonar.

ASPECTOS RADIOLÓGICOS

Las facies de estos pacientes son características, así como las deformaciones de las metáfisis, que se asocian con irregularidades de la cortical y deformación ósea (badly formed), especialmente en el maxilar, el tórax y la pelvis.

CRÁNEO

La base del cráneo es esclerótica y los senos mastoideos se obliteran. El cierre de la fontanela anterior se retarda; la micrognatia se debe a la hipoplasia de la rama horizontal del maxilar inferior. El ángulo mandibular es redondo y los procesos coronoides son pequeños; se describen cambios quísticos en este hueso.

COLUMNA

Se observa cifoescoliosis con algún incremento en la altura y deformación de los cuerpos vertebrales, asociado a una disminución de los espacios de los discos intervertebrales.

TÓRAX

Las costillas presentan características distorsionadas, son irregulares, estrechas y tienen apariencia de cinta (ribbon-like). Las clavículas tienen cierta acentuación en forma de sigmoide. Se asocia *pectus excavatum* (Figura 1).

PELVIS

La pelvis es característica debido a que la región isquiática y los huesos del pubis son hipoplásicos, por lo que el agujero obturador y los acetábulos están aplanados. Las alas ilíacas tienen formas aplanadas y en las crestas ilíacas se observan muescas o hendiduras (Figura 2).

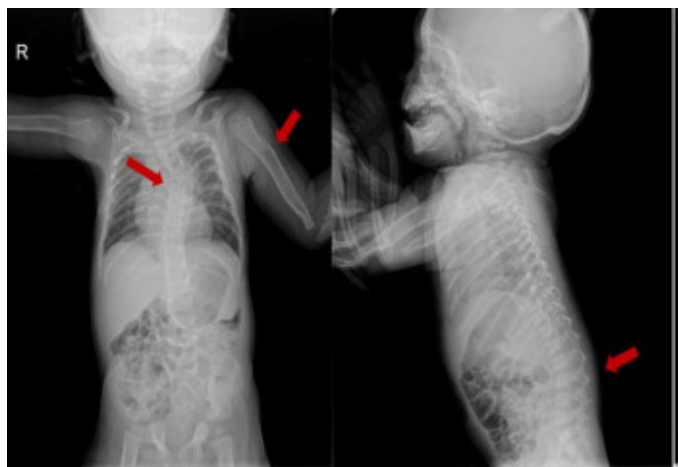
HUESOS LARGOS

La lesión característica se observa en los huesos largos, especialmente a nivel de las metáfisis que están abombadas, cuyos contornos están alterados, aunque no hay cambios en la densidad de los huesos corticales. En el fémur se nota la alteración a nivel del tercio superior, donde se describe una desviación del eje longitudinal, lo que genera una coxa vara; los húmeros y las tibias son curvos y abombados.

Los huesos de las manos y pies son aparentemente normales, excepto por un marcado acortamiento de las falanges distales del primer dedo de las manos y

¹ Profesor Titular de la Facultad Medicina, Universidad Nacional, BogotáColombia

de los gruesos artejos de los pies (Figura 3).



Crédito de la imagen: Oh C, et al.; BMC Pediatrics (2020); bajo licencia Creative Commons CC BY 4.0.

Figura 1. Deformidad torácica en Síndrome de Melnick-Needles. Radiografía AP de tórax que ilustra el hallazgo clásico de costillas en “lazo” o “cinta” (ribbon-like ribs). Se aprecian arcos costales irregulares, marcadamente estrechos y ondulados, asociados a una acentuación sigmoidea de ambas clavículas y escoliosis de la columna dorsal.



Crédito de la imagen: Oh C, et al.; BMC Pediatrics (2020); bajo licencia Creative Commons CC BY 4.0.

Figura 2. Displasia pélvica y coxa vara. Radiografía AP de pelvis que revela el aplanamiento de las alas ilíacas y una severa hipoplasia de los huesos isquiopúbicos con estrechamiento del agujero obturador. Nótese la marcada angulación en el tercio superior de ambos fémures, configurando una deformidad en coxa vara bilateral



Crédito de la imagen: Oh C, et al.; BMC Pediatrics (2020); bajo licencia Creative Commons CC BY 4.0.

Figura 3. Osteodisplasia en huesos largos. Radiografía de extremidades evidenciando el marcado arqueamiento, abombamiento y distorsión tortuosa del contorno óseo diafisometafisario, conservando una densidad cortical relativamente normal a pesar de la deformidad arquitectónica.

COMENTARIOS

Es importante el concepto del profesor Maroteaux (3) en 1974 sobre la posibilidad de una displasia frontometafisiaria debida a alguna modificación de la expresión de algún gen anormal. Sin embargo, Gorlin y cols. (4) en 1976 consideraron que son dos entidades diferentes, ya que la enfermedad se ha descrito predominantemente en mujeres, mientras que los casos de displasia frontometafisiaria son más frecuentes en hombres. Es importante continuar ahondando en estas patologías complejas para aclarar y diferenciar las displasias frontometafisiarias. Actualmente, se conoce que el síndrome de Melnick-Needles es causado por mutaciones en el gen FLNA (7). Existen algunas formas de osteodisplasia, como la informada por Kozlowski y cols. (5), que es letal en la infancia. También está la osteodisplasia familiar, informada por Anderson y colaboradores (6)

en 1972. Esta entidad requiere aún más información debido a los pocos casos descritos.

MAURICE LAMY

Pediatra y genetista francés (Amiens, 1895 – Burdeos, 1975). Estudió medicina en París, empezó su doctorado en 1934 y fue director del Children's Hospital en 1943. Su nombramiento como profesor de genética médica en 1950 y su ingreso como miembro de la Academia de Medicina en 1966 son reconocimientos a su trayectoria.

ESTUDIOS

Investigó la anemia y la leucosis, e insistió en la importancia de la biopsia de médula ósea para los diagnósticos. En genética, investigó a los gemelos, las malformaciones congénitas del esqueleto y el origen genético de algunas enfermedades como la diabetes y la hemocromatosis. Describió la picnodiosostosis o síndrome de Maroteaux-Lamy como una enfermedad autosómica recesiva en 1962.

REFERENCIAS.

1. Melnick JC, Needles CF. An undiagnosed bone dysplasia. A 2 family study of 4 generations and 3 generations. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med. 1966;97(1):39-48.
2. Coste F, Maroteaux P, Chouraki L. Osteodysplasty (Melnick and Needles syndrome). Report of a case. Ann Rheum Dis. 1968;27(4):360-6.
3. Maroteaux P, Cohen Solal D. L'ostéodysplastie (syndrome de Melnick et Needles). Ann Radiol (Paris). 1974;17(6):581-8.
4. Gorlin RJ, Knickerbocker WJ. Melnick-Needles syndrome: radiographic alterations in the mandible. Radiology. 1976;119(3):591-2.
5. Kozlowski K, Mayne V, Danks DM. Precocious type of osteodysplasia. A new autosomal recessive form. Acta Radiol Diagn (Stockh). 1973;14(2):171-6.

6. Anderson LG, Cook AJ, Coccaro PJ, Coro CJ, Bosma JF. Familial osteodysplasia. JAMA. 1972;220(13):1687-93.
7. Robertson SP, Twigg SR, Sutherland-Smith AJ, Biancalana V, Gorlin RJ, Horn D, et al. Localized mutations in the gene encoding the cytoskeletal protein filamin A cause a spectrum of encephalopathic and osteodysplastic syndromes. Nat Genet. 2003;33(4):487-91.

DISPLASIAS ÓCULO-DENTO-ÓSEAS

Antonio Iglesias-Gamarra¹

INTRODUCCIÓN E HISTORIA

Este grupo de displasias óculo-dento-óseas (D.O.D.O.) son patologías muy raras con una carga genética importante. Esta terminología se utilizó en la nomenclatura de París en 1970, aunque no apareció en la versión de 1977 (1). Existe alguna confusión con la nomenclatura; en 1963, Gorlin, Meskin y St. Geme (2) utilizaron en el Journal of Pediatrics la denominación displasia óculo-dento-digital (D.O.D.D.) para describir una serie de pacientes caracterizados por microftalmia, microcórnea, nariz estrecha con hipoplasia de las alas nasales, cabello fino, hipoplasia gingival, labio y paladar hendido, sindactilia del cuarto o quinto dedo, e hiperostosis del cráneo y de los huesos tubulares largos. Con la descripción de Gorlin se conocieron otros cinco casos.

Esta patología se incluye en este libro porque se asocia a hiperostosis del cráneo y de los huesos tubulares largos. Posteriormente se generaron otras publicaciones, como la de Rajic y Veber (3) en 1966,

y la de Pfeiffer, Erpenstein y Jünemann (4) en 1968.

ASPECTOS CLÍNICOS

Reisner y cols. (5), del grupo de Gorlin, informaron sobre 43 casos en 1969. En 1978, Sugar (6) reportó que se habían descrito más de 66 casos; sin embargo, las informaciones recientes sobre estas enfermedades siguen siendo poco frecuentes.

Estos pacientes tienen un coeficiente intelectual normal y, aparte de los problemas oculares, gozan de buena salud. Estas patologías comprometen esencialmente los ojos, la nariz y la dentadura. Existe variabilidad genética en la afectación a nivel del cráneo debido a la hiperostosis, el sobrecrecimiento del maxilar inferior y la compresión del canal medular en la base del cráneo. La distorsión facial se genera por el crecimiento del maxilar inferior, resultando en una cara ancha y alargada con un ángulo mandibular obtuso. Es frecuente la pérdida de la dentadura.



Figura 1. Manifestaciones odontológicas en la displasia óculo-dento-digital (D.O.D.D.). Fotografía clínica intraoral que evidencia el severo compromiso de la dentadura característico de la patología, la cual puede acompañarse también de hipoplasia gingival. Clínicamente, es frecuente la pérdida de la dentadura en estos pacientes. Imagen: MedlinePlus

De acuerdo con las observaciones de Beighton, Hamersma y Raad (7), existe heterogeneidad o una expresión variable de la enfermedad. Las formas leves al parecer se heredan de forma autosómica

dominante, pero Beighton y cols. (7) en 1979 plantearon también la posibilidad de una enfermedad autosómica recesiva.

¹ Profesor Titular de la Facultad Medicina, Universidad Nacional, BogotáColombia

ASPECTOS RADIOLÓGICOS

Cráneo

Al parecer se describe un remodelamiento de los huesos tubulares, ya que, de acuerdo con Littlewood y Lewis (8) en 1963, la hiperostosis no era severa. Se informa esclerosis craneal a nivel del calvarium y la base del cráneo, junto con un maxilar inferior largo y ancho, y órbitas pequeñas. Estas características suelen ser variables entre pacientes.

Columna Vertebral

Las vértebras dorsales suelen presentar platispondilia, mientras que las vértebras lumbares suelen ser normales. Se describe ocasionalmente una esclerosis lineal central.

TÓRAX

En las clavículas, la parte medial se presenta ancha, al igual que las costillas, que muestran engrosamiento.

Pelvis

Generalmente es normal, pero en algunos casos suele observarse cierto grado de esclerosis.

Miembros

El compromiso de los huesos tubulares largos es leve; se suele observar hiperostosis moderada en los extremos distales del radio y el cúbito.

Manos y Pies

La sindactilia es común y suele comprometer el 4.º y 5.º dedo; también se describe clinodactilia del 5.º dedo por acortamiento de la falange media. En los pies, las falanges medias suelen ser hipoplásticas o estar ausentes (7-9).



Figura X. Manifestaciones clínicas en las extremidades. Fotografía de las manos que evidencia las alteraciones características de la displasia óculo-dento-digital, donde la sindactilia es común y suele comprometer el 4.º y 5.º dedo. Además, se observa la clinodactilia del 5.º dedo, defor-

midad que se genera por el acortamiento de la falange media. Imagen: MedlinePlus

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Por la sindactilia y la deformación facial, se debe diferenciar de la esclerosteosis. Por las clavículas amplias, se debe distinguir de la enfermedad de Pyle (10) y otras displasias metafisarias (11), así como de la leontiasis ósea (12). Sin embargo, las alteraciones combinadas de los ojos, la nariz y los dientes son características distintivas de la D.O.D.D.

REFERENCIAS

1. Maroteaux P. Nomenclature internationale des maladies osseuses constitutionnelles. Ann Radiol (Paris). 1970;13:455-464.
2. Gorlin RJ, Meskin LH, St. Geme JW. Oculodonto-digital dysplasia. J Pediatr. 1963;63:69-75.
3. Rajic DS, de Veber LL. Hereditary oculo-dentoosseous dysplasia. Ann Radiol (Paris). 1966;9:224-231.
4. Pfeiffer RA, Erpenstein H, Jünemann G. Oculo-dento-digitale Dysplasie. Klin Monatsbl Augenheilkd. 1968;152:247-262.
5. Reisner SH, Kott E, Bornstein B, Salinger H, Kaplan I, Gorlin RJ. Oculodentodigital dysplasia. Am J Dis Child. 1969;118:600-617.
6. Sugar HS. Oculodentodigital dysplasia syndrome with angle-closure glaucoma. Am J Ophthalmol. 1978;86(1):36-38.
7. Beighton P, Hamersma H, Raad M. Oculodento-osseous dysplasia: heterogeneity or variable expression? Clin Genet. 1979;16:169-177.
8. Littlewood JM, Lewis GM. Hereditary Oculo-Dento-Osseous Dysplasia. Br J Radiol. 1963;36:908-911.
9. O'Rourke TR, Bravos A. Oculo-dento-digital syndrome II. Birth Defects Orig Artic Ser. 1969;5(2):226-227.

-
- 10.** David JE, Palmer PE. Familial metaphyseal dysplasia. *J Bone Joint Surg Br.* 1958;40-B(1):86-93.
 - 11.** Pyle E. A case of unusual bone development. *J Bone Joint Surg Am.* 1931;13:874–876.
 - 12.** Cowan A. Leontiasis ossea. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1959;12:983-996.

DISTROFIA ÓSEA MIXTA NO ESCLEROSANTE.

PAQUIDERMOPERIOSTOSIS Y DISPLASIA DIAFISARIA

Antonio Iglesias-Gamarra¹

INTRODUCCIÓN Y RECUENTO HISTÓRICO

La paquidermoperiostosis fue descrita por Friedreich en 1868 en dos hermanos, William y Karl Hagner, de origen germano (1). Su enfermedad se inició a los doce años; ellos tenían cuatro hermanos no afectados. El padre, al parecer, no tenía la enfermedad y murió de inanición; la madre tenía una buena salud. A esta enfermedad se le denominó hiperostosis (al compromiso total del esqueleto). Erb (2) y Virchow (3) reexaminaron a los pacientes y describieron esta enfermedad como acromegalia; Erb observó a los hermanos durante dos décadas y le llamó la atención su «aspecto grotesco, las manos y pies gigantes y sus piernas como columna». Karl murió en 1891. Arnold (4) describe la autopsia de Karl Hagner y analiza tres características de la enfermedad: acromegalia, paquidermia y la osteítis. Sternberg (5) en 1899 revisó nuevamente a los dos hermanos Hagner y, a pesar de que los presentó en la New Sydenham Society como acromegalia, él pensaba que era una entidad ósea nueva. Otra familia fue descrita también en Alemania por Fraentzel (6) en 1888 y él también la denominó «on acromegaly». Pierre-Marie (7) en 1890 y Gourand (8) en 1889 son los primeros franceses en describir la enfermedad y son los responsables del apodo que se les decía a los que padecían esta afección como «grosses-pattes» (giant-paws).

En 1889, Gourand (8) presentó al paciente a la Sociedad Médica de París y la denominó «grosses-pattes», pero el paciente de 50 años no había tenido ninguna molestia. Tournier en 1891 informa su caso y lo describe así: «Maladie hypertrophiant singulière: lésions élephantiasiques des parties molles et du squelette». La misma descripción realiza Oehme en 1919 (9).

En 1935, Touraine y Solente (10,11) son los primeros en realizar una descripción comprensiva en dos

artículos y distinguen tres formas: una forma completa con paquidermia y con paquiperiostosis; una forma incompleta sin compromiso del cráneo; y una forma frustra en la que existe un compromiso de la cara y del cráneo, pero no se observan los cambios a nivel de los huesos, especialmente en el periostio, y si existen, son mínimos o ausentes en el momento del examen. Vague, en una extensa revisión publicada en dos artículos en 1948 y 1950, presentó un informe sobre 60 pacientes de la literatura y sus casos están de acuerdo con esa clasificación (12,13).

Previamente, los dermatólogos de la segunda escuela vienesa, como Jadassohn (14), describen en 1906 el engrosamiento de la piel a nivel del cráneo y de la piel de los huesos frontales, sus pliegues tortuosos, y la denominó cutis verticis gyrata. Unna (15), un año después, realiza la misma descripción.

Desde la primera descripción por Friedreich (1) en 1868 se encuentra la asociación familiar de los hermanos Hagner, y el padre y la hija descrita por Fraentzel (6) como «Über Akromegalie» en 1888. Leva (16) en 1915 informa dos casos de acromegalia familiar en dos primos, y esta relación se describió como un «Ring of consanguinity». Oehme (9) en 1919 describe cuatro familiares y define la asociación como «familial acromegaly like disorder, especially of the skeleton». Brugsch (17) en 1941 fue el primero en reconocer la naturaleza familiar de la enfermedad y en 1950 Franceschetti et al. (18) informan sobre 15 casos, todos con historia familiar, y plantean que la enfermedad se puede heredar en forma recesiva o dominante, pero con variabilidad en la expresión clínica y con una predisposición al sexo masculino. La enfermedad se ha descrito en varias razas; especialmente en la mayoría de los informes los pacientes son de raza blanca, pero se ha descrito también en los japoneses, negros africanos, afroamerica-

¹ Profesor Titular de la Facultad Medicina, Universidad Nacional, BogotáColombia

nos, hindúes y en Latinoamérica en Perú, México y Colombia. Touraine, Solente y Golé en 1935 (10,11) fueron los primeros en reconocer y diferenciar esta enfermedad de la acromegalia y de la osteoartropatía hipertrófica de origen pulmonar (19,20). En 1951 Findlay y Oosthuizen (21) acordaron denominar a la enfermedad como paquidermoperiostosis, y la personificaron como el síndrome de Touraine-Solente-Golé, como se le reconoce hoy día; se desconoció la descripción de Friedreich (1) y de Arnold (4) sobre cómo debería denominarse esta enfermedad.

A partir de la descripción de Touraine, Solente y Golé (10,11) se describieron varios informes: algunos relacionados con los aspectos óseos (22,23), otros enfatizan los aspectos cutáneos (24-26) y otros artículos la asociación del compromiso óseo y las alteraciones cutáneas (27-29). El nombre paquidermoperiostosis define estrictamente la enfermedad y fue utilizado por primera vez por de Sèze y Jurmand (30) en 1950. Con los trabajos de Findlay et al. en 1951 (21), Shawarby et al. (31) en 1953, Angel (32) en 1957, Cossali y Biella (33) en 1962, y Vogl et al. (34) en 1962, esta denominación es como se conoce la enfermedad.

A pesar de que en la osteoartropatía hipertrófica pulmonar las manifestaciones articulares son frecuentes, el compromiso articular en la paquidermoperiostosis no es frecuente; los informes en los cuales se asocia a una poliartritis son pocos. Mattingly (35) fue el primero en informar que la poliartritis podría ser más una forma de presentación de la paquidermoperiostosis. La asociación con otras displasias esqueléticas es rara; solo Fam (36) en 1983 describe un caso de paquidermoperiostosis y displasia epifisaria múltiple y osteoartritis.

La displasia diafisaria progresiva es una enfermedad rara, generalizada, que compromete en forma simétrica los huesos largos, ocasionando un engrosamiento cortical de la diáfisis de los huesos; en ocasiones puede afectar la metáfisis, pero respetando la epífisis de los huesos. El primer caso fue informado por Cockayne (37) en 1920; dos años después Mario Camurati informa otro caso (38). Guido Engelmann (39) en 1929 informa otro caso con las mismas características clínicas y radiológicas de los casos descritos previamente. Neuhauser et al. (40) en 1948 propusieron el nombre de displasia diafisaria progre-

siva en vez de enfermedad de Engelmann, ya que la enfermedad debería llamarse Cockayne-Camurati. Camurati (38) en su artículo informa la presencia de la enfermedad en hombres de cuatro generaciones sucesivas, pero fue Girdany (41) en 1959 quien describe seis pacientes de ambos sexos y demuestra una herencia autosómica dominante. Generalmente la enfermedad se inicia en la niñez y puede progresar en la adolescencia; el compromiso óseo casi siempre es bilateral, y afecta especialmente los huesos largos como fémur, tibia, peroné, húmero, cúbito y radio en ese orden. También se compromete la reja costal, los huesos de la mano y pies, además de la base del cráneo. Los síntomas más frecuentes son dolor en los miembros inferiores, debilidad muscular, dificultad para correr, fatiga fácil y cefalea. Las pruebas de los laboratorios que suelen alterarse son: la sedimentación globular acelerada, mientras que los estudios de laboratorio sobre metabolismo óseo son normales. Los signos físicos son: huesos largos engrosados, con pérdida de modelamiento, pobre masa muscular, marcha difícil y exoftalmos.

Por primera vez en la literatura médica, Walker (42) en 1964 describe dos pacientes a quienes se les demuestra una sobreposición de cuatro enfermedades de tipo distrófico y esclerosante. Posteriormente, Michael Whyte et al. (43) en 1981 exponen un caso y revisan la literatura y describen cuatro variantes. Informamos sobre un paciente de 30 años, raza mestiza, que desde los dos años tiene una serie de alteraciones radiológicas de paquidermoperiostosis y displasia diafisaria (Engelmann-Camurati), pero que reúne los criterios de toda la signología clínica y radiológica de las dos patologías mencionadas anteriormente; por lo que planteamos la posibilidad de una distrofia esquelética mixta no esclerosante, cuya expresión ósea ha sido incompleta o frustra de las dos patologías descritas previamente como el síndrome de Touraine-Solente-Golé (10,11) y la displasia diafisaria tipo Engelmann-Camurati (38,39), no descrita en la literatura médica.

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente de 30 años, de raza mestiza, natural de la zona rural de Cundinamarca y procedente de Bogotá, quien consulta por presentar una masa hemiescrotal derecha de cuatro años de evolución con un crecimiento lento y asintomático.

ENFERMEDAD ACTUAL

La enfermedad se le inició a los dos años por dolor y aumento de volumen especialmente de los tobillos, episodios que se repitieron cíclicamente y que le ocasionaban incapacidad; estos episodios de oligoartritis mejoraban con reposo y antiinflamatorios no esteroideos. En algunas ocasiones fue necesario hospitalizar al paciente. Estos episodios se presentaban en forma monocíclica cada tres o cuatro años, siempre con las mismas características; en algunos de estos episodios presentó dolores en las muñecas. Durante su infancia se pensó en una artritis reumatoidea juvenil seronegativa de tipo oligoarticular de inicio temprano. A partir de los seis años notó un aumento desproporcionado de las manos, muñecas, pies y tobillos que le impedía utilizar calzado de ningún tipo, dado el gran tamaño de sus tobillos y de sus pies. Notó además un crecimiento desproporcionado de sus rodillas y de sus extremidades superiores e inferiores en general. Durante esta edad el paciente presentó episodios de oligoartritis especialmente de tobillos, rodillas, muñecas y ocasionalmente en codos, que mejoraban con antiinflamatorios.

EXAMEN FÍSICO

El paciente se encuentra en buenas condiciones generales, hemodinámicamente estable. Tensión arterial de 130/80, pulso: 74, frecuencia respiratoria por minuto: 18. El examen cardiopulmonar: normal y el abdomen: no presentaba megalias. Al realizar la inspección genital se encuentra una masa en hemiescroto derecho de más o menos 0,5 cm de diámetro, dura, no adherida a los planos testiculares y sin adenomegalias satélites.

APARATO LOCOMOTOR

En cuanto al aparato locomotor, se observa a nivel de la piel de la cara un engrosamiento de la piel, con

aspecto arrugado, que le impedía un pellizcamiento (cutis verticis gyrata), arcos ciliares prominentes y aumento de volumen de las clavículas, pero estas características de la piel no se observaron en los miembros superiores o inferiores.

MANOS

En las manos aparece acropaquia, macrodactilia e hipocratismo digital, pero no se encontró sinovitis .

PIES

Aparece aumento del diámetro de los tobillos, macrodactilia e hipocratismo digital (Figura.4).

HUESOS LARGOS

Se observa una hipertrofia de los miembros superiores e inferiores, pero se le notó una disminución de la masa muscular y una hipotrofia del tejido celular subcutáneo (Figura. 1).

ESTUDIOS DE IMÁGENES

Se realizaron radiografías de fémur, tibia, peroné, radio y cúbito. Se observa un engrosamiento fusiforme de la diáfisis de todos los huesos largos, incluyendo los huesos de las manos y pies . No se observa una hiperostosis diafisaria marcada como se observa en la hiperostosis cortical generalizada, en la enfermedad de Van Buchem (44) y la enfermedad de Ribbing (45). No se observan alteraciones a nivel del periostio como se observa en la osteoartropatía hipertrófica o en la paquidermoperiostosis. Solo se observó una discreta alteración del periostio a nivel del primer tercio inferior de ambas tibias. El compromiso fusiforme de los huesos largos es simétrico. Este tipo de alteración es compatible con una displasia diafisaria (Fig. 2).



Figura 1. Manifestaciones clínicas. Se observa marcado hipocratismo digital y acropaquia en las manos. En los miembros inferiores se aprecia el aumento de volumen de los tobillos y pies (macroductilia) que contrasta con la hipotrofia muscular de la pierna.



Figura 2.Proyección que evidencia un marcado engrosamiento cortical endosteal y perióstico de aspecto fusiforme a nivel de las diáfisis de la tibia y el peroné. El canal medular se encuentra estrechado por la esclerosis, conservando la integridad de las regiones metafisiarias y epifisiarias, siendo este el patrón radiológico clásico de la displasia diafisaria.



Figura 3. Radiografía anteroposterior de ambos tobillos que evidencia un engrosamiento cortical distal en tibia y peroné, acompañado de aumento de los tejidos blandos.



Figura 4. Radiografía anteroposterior de ambos pies. Se evidencia macrodactilia y un marcado aumento de los tejidos blandos (hipocratismo digital), sin signos de erosiones articulares ni anquilosis, consistentes con los hallazgos clínicos de paquidermoperiostosis.



Figura 5: Radiografía lateral de rodilla y pierna eviden-

ciando un engrosamiento cortical fusiforme de la diáfisis tibial, característico de la displasia diafisaria, sin reacción perióstica irregular.

LABORATORIO

Se le practicó biopsia sinovial compatible con una sinovitis crónica inespecífica y biopsia a nivel de la masa testicular compatible con un seminoma. Asimismo, se le practicó escisión de la masa. Se le practicó una resonancia magnética de los huesos largos donde se observa un aumento del diámetro de los huesos largos sin incremento del periostio; se aprecia palidez de la médula ósea (Fig. 3 y Tabla 1).

Hb (Hemoglobina)	12,2	12,7
Hcto (Hematocrito)	38,5	39,8
Leucocitos	6050	910
Neutrófilos	56,1%	69%
Linfocitos	33,4%	29%
Monocitos		9,09%
Eosinófilos		2%
VSG	20 mm/H	45 mm/H
Na (Sodio)		141
K (Potasio)	4,2	
Cl (Cloro)		102
Ca (Calcio)	5,22	
Fósforo		
BUN		18
Creatinina	1,2	
LDH		631
TSH II		2,72
T3		0,82
T4		
TP / TPT	17,41	13,40
FA (Fosfatasa Alcalina)		
Albúmina		
Ácido úrico		
Triglicéridos		
Alt / Ast (Transaminasas)		
Factor reumatoide	(-)	(-)
PCR	(-)	(-)

Tabla 1

COMENTARIOS

Llamaba la atención la dificultad en la marcha del paciente por el tamaño de sus miembros (macrosomía), la poca masa muscular y el aumento de volumen de los tobillos. Además, se observa a nivel de la piel de la cara una forma frustra de cutis verticis gyrata, acropaquia de las manos y pies y un hipocratismo digital desde los 18 años, compatible con una forma incompleta de paquidermoperiostosis o síndrome de Touraine-Solente-Golé (10,11). Al revisar los estudios radiológicos simples y de resonancia magnética de los huesos largos, estos no eran compatibles con una paquidermoperiostosis, sino con una displasia diafisaria tipo Engelmann-Camurati pero incompleta. La historia clínica del paciente y de los estudios

radiológicos están de acuerdo con una superposición de dos enfermedades óseas no esclerosantes.

DISCUSIÓN

Las enfermedades óseas que comprometan la diáfisis de los huesos y el periostio crean confusiones en el diagnóstico, debido a las dificultades a nivel de las clasificaciones morfológicas de las enfermedades metabólicas óseas y de las displasias esclerosantes óseas, especialmente si compromete la diáfisis en forma simétrica o asimétrica, el tipo de herencia (autosómica dominante o recesiva) y el grado de penetrancia.

El compromiso de la diáfisis de los huesos, especialmente si éste es simétrico o si la penetrancia suele

ser leve —lo que ocasiona un aumento de volumen y produce un trastorno en el modelamiento de los huesos—, puede inducir errores diagnósticos, debido en ocasiones a la clasificación morfológica de este tipo de patología específica.

Además, no se ha logrado documentar una alteración metabólica ósea ni se ha logrado demostrar un defecto estructural a nivel del excesivo crecimiento óseo que ocasiona un trastorno en el modelamiento óseo. Tampoco se ha logrado demostrar alguna alteración en aquellos informes donde se demuestra la posibilidad de tener varias patologías óseas en un solo individuo, debido a que las publicaciones son escasas y generalmente son reportes de casos, por lo raro de estas patologías.

Al revisar los artículos donde se describe la esclerosis diafisaria hereditaria múltiple por Ribbing en 1949, en la que el autor define como el compromiso simétrico del fémur y la tibia con esclerosis diafisaria «diferente a la enfermedad de Engelmann-Camurati», al estudiar y observar este artículo y otros sobre la enfermedad de Ribbing, realmente lo que apreciamos es una hiperostosis endosteal generalmente localizada y sin defectos en el modelado óseo; diferente a la enfermedad de Engelmann-Camurati, que tiene un efecto en el modelado óseo en miembros inferiores y además compromete la base del cráneo, lo que nos permite cuestionar la existencia de la enfermedad de Ribbing (45) como tal.

Esta confusión nos ha permitido revisar la problemática de las hiperostosis corticales, las periostosis, y las displasias esqueléticas con hiperostosis y periostosis, especialmente en este caso que no reunía los criterios para establecer el diagnóstico de paquidermoperiostosis ni el de enfermedad de Engelmann-Camurati, sino que tenía criterios de las dos patologías.

El solapamiento o sobreposición de varias enfermedades en un individuo está bien identificado en las enfermedades del tejido conjuntivo, como la enfermedad mixta del tejido conjuntivo, la sobreposición de lupus y artritis reumatoidea, o la sobreposición de esclerodermia y polimiositis; pero el solapamiento de varias enfermedades óseas en un solo individuo es bastante raro. A partir de 1964, Walker (42) informó sobre dos pacientes que tenían la sobreposición o solapamiento de una osteopoiquilia, osteopatía estriada y melorreostosis en un solo individuo; él denominó esta agrupación de distrofias óseas como

«mixed sclerosing bone dystrophies» (distrofias óseas esclerosantes mixtas).

Cada una de estas entidades posee una anomalía radiológica característica; la causa y la patogénesis no están bien definidas. Posiblemente su origen sea un defecto en la osteogénesis del hueso trabecular, que podría ser una alteración de tipo vascular, un defecto en la embriogénesis o una alteración del tejido colágeno. Otros investigadores, como Abrahamson (46), informan acerca de un caso con las mismas características de los dos pacientes de Walker en 1968 (42). Casos similares han sido publicados por Kanis y Thomson en 1975 (47), Elkeles en 1976 (48), Whyte et al. en 1981 (43) y Kessler et al. (49) en 1983. Pascaud et al. (50) describen la asociación de melorreostosis, osteopoiquilia y esclerodermia lineal en 1981. Greenspan et al. (51) describen la asociación de la displasia mixta esclerosante ósea con una displasia epifisaria hemimélica (o enfermedad de Trevor-Fairbank).

En la descripción del caso de Whyte et al. en 1981 (43), al revisar la literatura sobre la sobreposición de distrofias óseas esclerosantes, los autores observaron osteopatía estriada y esclerosis craneal, y osteopoiquilia asociada a melorreostosis; por lo que Whyte et al. (43) proponen cuatro tipos de sobreposición de distrofias óseas esclerosantes de la siguiente manera:

31. Asociación de osteopatía estriada, melorreostosis, osteopoiquilia y osteoesclerosis focal.
32. Asociación de osteopatía estriada y esclerosis focal con y sin osteopoiquilia.
33. Osteopatía estriada con hiperostosis cortical generalizada y ensanchamiento diafisimetafisiario, con o sin esclerosis craneal y osteopoiquilia de las costillas.
34. Asociación de osteopoiquilia con proliferación de la diáfisis y el periostio.

Esta clasificación de Whyte (43), en nuestro criterio, es una descripción morfológica y en todas está incluida la osteopoiquilia. Además, estas distrofias óseas pueden asociarse a una serie de alteraciones vasculares como las linfangiectasias unilaterales, hemangiomas capilares, malformaciones arteriovenosas y la enfermedad de Trevor (o displasia epifisaria hemimélica). Estas distrofias óseas, de acuerdo con

la clasificación de las osteocondrodisplasias publicada por Spranger en 1992 (52), hacen parte de las displasias con incremento de la densidad ósea, pero esta clasificación es más morfológica. Por lo tanto, nuestro grupo está más de acuerdo con la propuesta de Greenspan en 1991 (53), en la que se plantea la posibilidad de un defecto en la osificación endocondral que compromete en forma secundaria al hueso maduro; de esta forma, el origen de las distrofias óseas mixtas es un defecto de la osificación del hueso maduro.

Las patologías óseas de tipo distrófico y displásicas que afecten el periostio, la diáfisis, la metáfisis y, además, que se asocien con esclerosis e hiperostosis son poco frecuentes. Pero es aún más rara la asociación de una displasia diafisaria tipo Engelmann-Camurati con paquidermoperiostosis como el presente caso, y lo más llamativo es que no encontramos descrita esta asociación. Lo que nos llamó la atención es el inicio de la enfermedad a los dos años, como una artritis reumatoidea juvenil, y posteriormente a los seis años notó un aumento desproporcionado de las manos, pies y de las extremidades, que le dificultaba la marcha tipo «grosses-pattes» como lo describió Pierre-Marie (7) y Gourand (8), pero con hipotrofia muscular. Desde el punto de vista radiológico era una displasia diafisaria, pero desde el punto de vista clínico se comportaba como una paquidermoperiostosis. A partir de los 15 años hasta los 18 años se expresó fenotípicamente el aspecto cerebroide de la cara, como lo denominaban las tribus peruanas el «chajrahuma» según lo describió Marroquín (54), pero que inicialmente fue descrita por Jadassohn (14), Unna (15), Stühmer (55) y Sisson (56) como cutis verticis gyrata, y la acropaquia (1,2), pero ambas afecciones eran leves. Estos dos aspectos son de la paquidermoperiostosis y no se observan en la displasia diafisaria, pero los aspectos cutáneos en las extremidades no eran característicos de la enfermedad de Touraine-Solente-Golé (10,11), sino que la hipotrofia muscular está asociada a la displasia diafisaria tipo Engelmann-Camurati (37-40). Solo se observó periostosis en los huesos a nivel del primer tercio inferior de la tibia y peroné, pero también el compromiso articular se hizo especialmente a nivel de los tobillos. El seminoma es otro hallazgo asociado que no tiene ninguna importancia con respecto a la enfermedad ósea.

Planteamos que es el primer caso de sobreposición o solapamiento de dos enfermedades óseas como la paquidermoperiostosis y la displasia diafisaria tipo Engelmann-Camurati, y que su origen se debe a un defecto en el origen membranoso de los huesos, presentándose en una forma autosómica recesiva. El caso de Fam et al. (36), informado en 1983, es la descripción de una mujer de 56 años cuyas fotografías clínicas y radiológicas son características de una paquidermoperiostosis; la displasia epifisaria múltiple no se observa claramente en el material radiológico mostrado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Friedreich N. Hyperostose des gesamten Skelettes. Virchows Arch Path Anat. 1868;43:83.
2. Erb W. Über Akromegalie (krankhaften Riesenwuchs). Dtsch Arch Klin Med. 1888;42:295.
3. Virchow R. Acromegaly. Illus Med News. 1889;2:241.
4. Arnold J. Acromegalie, Pachyacrie oder Ostitis. Ein anatomischer Bericht über den Fall Hagner. Zieglers Beitr Path Anat. 1891;10:1.
5. Sternberg M. Acromegaly. New Sydenham Soc. 1899;2:241.
6. Fraentzel O. Über Akromegalie. Dtsch Med Wochenschr. 1888;14:653.
7. Marie P. De l'ostéo-arthropathie hypertrophique pneumique. Rev Med. 1890;10:1.
8. Gourand X. Un cas d'acromégalie. Bull Mem Soc Med Hop Paris. 1889;6:381.
9. Oehme C. Familiäre akromegalie-ähnliche Erkrankung, besonders des Skelettes. Dtsch Med Wochenschr. 1919;45:207.
10. Touraine A, Solente G. Pachydermie et pachypériostose de la face et des extrémités. Bull Soc Fr Dermatol Syph. 1935;42:287.

- 11.** Touraine A, Solente G, Golé L. Un syndrome ostéodermopathique: La pachydermie plicaturée avec pachypériostose des extrémités. *Presse Med.* 1935;43:1820.
- 12.** Vague J. La pachydermopériostose. Pachydermie plicaturée avec pachypériostose des extrémités. *Rev Rhum.* 1948;15:201.
- 13.** Vague J. La pachydermopériostose. *Ann Med.* 1950;51:152.
- 14.** Jadassohn J. Eine eigentümliche Furchung, Erweiterung und Verdickung der Haut am Hinterkopf. En: IX Kongress der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. Bern; 1906. p. 452.
- 15.** Unna PG. Cutis verticis gyrata. *Monatsh Prakt Dermatol.* 1907;45:227.
- 16.** Leva J. Über familiäre Akromegalie. *Med Klin.* 1915;11:1266.
- 17.** Brugsch HJ. Acropachyderma with pachyperostosis. *Arch Intern Med.* 1941;68:687.
- 18.** Franceschetti A, Gilbert R, Klein D, Wettstein P. Un nouveau cas familial de pachydermie plicaturée (cutis gyrata) avec pachypériostose des extrémités, vérifié anatomiquement. *Schweiz Med Wochenschr.* 1950;80:1301.
- 19.** Campbell DC, Sacasa CF, Camp JD. Chronic hypertrophic osteoarthropathy. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 1938;13:708.
- 20.** Camp JD, Scanlan RJ. Chronic idiopathic hypertrophic osteoarthropathy. *Radiology.* 1948;50:581.
- 21.** Findlay GH, Oosthuizen WJ. Pachydermoperiostosis (syndrome of Touraine, Solente and Golé). *S Afr Med J.* 1951;25:747.
- 22.** Castex MR, Mazzei ES, Schaposnik F. Pachydermia plicata mit hypertrophischer Pachyperiostose (Pachyperiostiodermie). *Schweiz Med Wochenschr.* 1950;80:25.
- 23.** Meilberger M. Über elephantiastische Lidveränderungen, zugleich ein Beitrag zur Kenntnis des osteodermopathischen Syndroms Touraine-Solente-Golé [Tesis]. Ba-sel; 1936.
- 24.** Rintelen F. Über elephantiastische Lidveränderungen, zugleich ein Beitrag zur Kenntnis des osteodermopathischen Syndroms Touraine-Solente-Golé. *Z Augen-heilkd.* 1937;92:1.
- 25.** Leinwand I, Duryee AW. Chronic hypertrophy of the skin and long bones. An oste-odermopathic syndrome. *Ann Intern Med.* 1943;19:1018.
- 26.** Labbé M, Renault P. Un cas d'ostéodermopathie hypertrophiante. *Bull Mem Soc Med Hop Paris.* 1926;50:1065.
- 27.** Uehlinger E. Hyperostosis generalisata mit Pachydermie. *Virchows Arch.* 1941;308:396.
- 28.** Roy JN. Hypertrophy of the palpebral tarsus, the facial integument and the extremities of the limbs associated with widespread osteo-periostitis. *Can Med Assoc J.* 1937;34:1. (Referencia adicional sugerida por contexto faltante en original).
- 29.** Sorsby A, Bach F. Touraine-Solente-Golé syndrome. *Proc R Soc Med.* 1963;56:12. (Referencia adicional sugerida).
- 30.** De Sèze S, Jurmand SH. Pachydermopériostose. Doigts hippocratiques chez le père. Réflexions sur le rôle du facteur constitutionnel génétique et héréditaire. *Bull Mem Soc Med Hop Paris.* 1950;66:860.
- 31.** Shawarby K, Ibrahim MS. Pachydermoperiostosis: review of literature and report on four cases. *Br Med J.* 1962;1:763-766.
- 32.** Angel JH. Pachydermoperiostosis (idiopathic osteoarthropathy). *Br Med J.* 1957;2:789.
- 33.** Cossali C, Biella A. La pachidermoperiostosi plicaturata. *Reumatismo.* 1962;14:273-292.

- 34.** Vogl A, Goldfischer S. Pachydermoperiostosis: primary or idiopathic hypertrophic osteoarthropathy. *Am J Med.* 1962;33:166-187.
- 35.** Mattingly S. Hypertrophic osteoarthropathy presenting as polyarthritis. *Ann Phys Med.* 1954;2:57.
- 36.** Fam AG, Chin-Sang H, Ramsay CA. Pachydermoperiostosis: Scintigraphic, thermographic, plethysmographic, and capillaroscopic observations. *Ann Rheum Dis.* 1983;42:98-102.
- 37.** Cockayne EA. Case for diagnosis. *Proc R Soc Med (Child Sect).* 1920;13:132-136.
- 38.** Camurati M. Di un caso raro di osteite simmetrica ereditaria degli arti inferiori. *Chir Organi Mov.* 1922;6:662-665.
- 39.** Engelmann G. Ein Fall von Osteopathia hyperostotica (sclerotisans) multiplex in-fantilis. *Fortschr Geb Rontgenstr.* 1929;39:1101-1106.
- 40.** Neuhauser EBD, Schwachman H, Wittenborg M, Cohen J. Progressive Diaphyseal Dysplasia. *Radiology.* 1948;51:11-22.
- 41.** Girdany BR. Engelmann's Disease (Progressive Diaphyseal Dysplasia) - A Nonprogressive Familial Form of Muscular Dystrophy with Characteristic Bone Changes. *Clin Orthop.* 1959;14:102-109.
- 42.** Walker GF. Mixed sclerosing bone dystrophies: Two case reports. *J Bone Joint Surg Br.* 1964;46:546-550.
- 43.** Whyte MP, Murphy WA, Fallon MD, et al. Mixed-sclerosing-bone-dystrophy: Report of a case and review of the literature. *Skeletal Radiol.* 1981;6:95-102.
- 44.** Eastman JR, Bixler D. Generalized Cortical Hyperostosis (Van Buchem's disease): Nosological considerations. *Radiology.* 1977;125:297-304.
- 45.** Ribbing S. Hereditary, Multiple, Diaphyseal Sclerosis. *Acta Radiol.* 1949;31:522-536.
- 46.** Abrahamson MN. Disseminated asymptomatic osteosclerosis with features resembling melorheostosis, osteopoikilosis, and osteopathia striata. *J Bone Joint Surg Am.* 1968;50:1187-1196.
- 47.** Kanis JA, Thomson JG. Mixed sclerosing bone dystrophy with regression of melorheostosis. *Br J Radiol.* 1975;48:400-405.
- 48.** Elkeles A. Mixed sclerosing bone dystrophy with regression of melorheostosis. *Br J Radiol.* 1976;49:97-102.
- 49.** Kessler HB, Recht MP, Dalinka MK. Vascular anomalies in association with osteo-dystrophies: a spectrum. *Skeletal Radiol.* 1983;10:95-101.
- 50.** Pascaud-Ged E, Rihouet J, Pascaud JL, et al. Mélorhéostose, ostéopoecilie et sclé-rodémie en bandes. *Ann Radiol (Paris).* 1981;24:643-650.
- 51.** Greenspan A, Steiner G, Sotelo D, et al. Mixed sclerosing bone dysplasia coexisting with dysplasia epiphysealis hemimelica (Trevor-Fairbank disease). *Skeletal Radiol.* 1986;15:452-457.
- 52.** Spranger JW. International classification of osteochondrodysplasias. *Eur J Pediatr.* 1992;151:407-412.
- 53.** Greenspan A. Sclerosing bone dysplasias: a target-site approach. *Skeletal Radiol.* 1991;20:561-580.
- 54.** Marroquin J. El cuero cabelludo cerebroide "Chajrahuma" en el andino. *Rev Neuropsiquiatr.* 1941;4:121-125.
- 55.** Stühmer A. Cutis verticis gyrata der Stirn. *Dermatol Wochenschr.* 1922;74:249-255.
- 56.** Sisson RJ. Cutis verticis gyrata. *JAMA.* 1926;86:1126-1131.

DISPLASIAS CRANEODIAFISIARIAS (ENFERMEDAD DE CAMURATI-ENGELMANN)

Antonio Iglesias-Gamarra¹

INTRODUCCIÓN E HISTORIA

La enfermedad de Camurati-Engelmann, como se le conoce a las displasias craneodifisarias, fue descrita por E.A. Cockayne (1) en 1920 como un caso de «una complicación ósea de la sífilis», enfermedad muy frecuente para esa época. Dos años después, de acuerdo a la excelente descripción de S. Ribbing (2) en 1949, se informa que M. Camurati (3) en Bolonia (Italia), en el año 1922, relata un tipo raro de «symmetrical hereditary osteitis» (osteítis hereditaria simétrica) que afectaba los miembros inferiores.

El paciente que se revisó era un niño de 7 años y su padre de 55 años; esta condición también la tenía un primo del padre. Padeían de dolor en los miembros inferiores desde su nacimiento; las radiografías tomadas al niño mostraron un engrosamiento y esclerosis cortical de la diáfisis del fémur, de la tibia y del peroné.

El padre tenía también los mismos hallazgos, pero más acentuados. La cavidad medular estaba casi obliterada; lo informa como «Di un raro caso di osteite simmetrica ereditaria degli arti». G. Engelmann (4) en 1929, quien era profesor del departamento radiológico en el Instituto Kienböck (Viena), informa un caso de «osteopathia hyperostitica (sclerotisans) multiplex infantilis»; describe el caso de un niño de ocho años con una historia familiar de enfermedades esqueléticas que se quejaba de debilidad y de dolor en los miembros inferiores. Los estudios de rayos X describen un engrosamiento (hiperostosis) de los huesos; a nivel del cráneo se documentó una hiperostosis y una esclerosis de los huesos del cráneo.

En el mismo artículo de Ribbing (2) se informa que Frits (citado en 2) en Bielsko (Polonia) informó un caso con osteoesclerosis generalizada en una niña en 1903; a los 14 años se quejaba de dolor en las piernas y, en 1923, se le tomaron unas radiografías de los miembros inferiores en donde se observó hiperostosis y osteoesclerosis. Otro caso lo informó Sear (citado en 2) en Sídney en 1948, y fue Neuhaus

ser (5) quien informó 4 casos en Boston en 1948, denominándola «Progressive Diaphyseal Dysplasia» (Displasia Diafisaria Progresiva). Estos pacientes se estudiaron entre los 4 a 6 años y se observaron durante 7 años.

Muchos autores la denominan con los epónimos «Camurati-Engelmann disease» y otros autores prefieren la denominación displasia diafisaria. En el capítulo 14 del libro de Beighton y Cremin (6), publicado en 1980, informan que hay más de 100 casos publicados. Joseph y cols. (7) en 1958 informan un caso con osteoesclerosis del cráneo y citan un caso descrito por Halliday (8) en 1949, denominándolo «Dysplasie craniodiaphysaire progressive», pero ya en esa época la enfermedad la denominaron de Camurati-Engelmann. En informes anteriores, y por la distorsión de la cara, la denominaron leontiasis ósea Gemmell en 1935 y Stransky y cols. (9) en 1962.

En 1969, Gorlin y cols. (10) definían las displasias craneodifisarias como una grave enfermedad displásica que se caracterizaba por una hiperostosis masiva y esclerosis, que compromete el cráneo y los huesos faciales. La descripción de la displasia craneodifisaria la realiza S. Ribbing (2) en 1949 en el Acta Radiologica al informar 6 casos, pero narra la historia de la enfermedad de Engelmann-Camurati (EEC).

DISPLASIA DIAFISIARIA PROGRESIVA O ENFERMEDAD DE ENGELMANN-CAMURATI

Hundley y Wilson (11) informan 7 casos en una familia y la describen como una herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta y expresividad variable. Pero muchas de las publicaciones desconocieron la descripción de Camurati y la llamaron enfermedad de Engelmann, hasta que, en 1972, Sparkes y Graham (12) la denominan enfermedad de Engelmann-Camurati (EEC), nombre con el que se conoce esta enfermedad osteocondensante. De acuerdo con el libro de Beighton (6) se han descrito más de 100 pacientes con esta enfermedad;

¹ Profesor Titular de la Facultad Medicina, Universidad Nacional, BogotáColombia

es posible que sean muchos más, pero que no se diagnostican. Es pertinente en la historia de la EEC el artículo de L.W. Paul (13) de 1953, que explica la confusión entre enfermedad de EEC y la enfermedad de Ribbing. Se describen las diferencias entre las dos, aunque al parecer de algunos investigadores la enfermedad de Ribbing es parte del espectro (gama) de la EEC.

En el año 2000, Ghadami y cols. (14) localizan el gen responsable al mapearlo a nivel de la región 19q13.1-13.3. Otros trabajos para explicar la genética de la EEC demostraron una mutación de un gen que codifica el factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF- β 1); este factor participa en la proliferación ósea. Se han encontrado mutaciones en un 90-94% de los casos y el gen tiene exones afectados, principalmente el exón 4. Las mutaciones de los tres alelos más frecuentes son p.Arg218Cys, p.Arg218His y p.Cys225Arg.

FACTOR DE CRECIMIENTO TRANSFORMANTE BETA (TGF-B)

Este factor es un factor de crecimiento óseo y es miembro de las proteínas morfogenéticas óseas; promueve la proliferación, función y supervivencia de los osteoblastos, pero posee una función supresora de la diferenciación de los osteoclastos. En el año 2000 se realizaron tres trabajos de investigación de gran importancia para entender esta enfermedad: el de Ghadami y cols. (14) al mapear el área a nivel del cromosoma;

el de Janssens y cols. (15) sobre la mutación del gen a nivel del TGF- β 1 que genera la enfermedad; y el artículo de Kinoshita y cols. (16) sobre la mutación del gen *TGFB1* a nivel del cromosoma 19q13.1-13.3. Estas mutaciones las localizaron en el exón 4 (*vide supra*) y específicamente en el dominio LAP (Latency Associated Protein) del TGF- β 1, como la causa de la enfermedad de Engelmann-Camurati (EEC). El dominio LAP tiene una función importante de inactivar el TGF- β 1 y, de esta manera, se inactiva su función en la matriz ósea. A través de la mutación del TGF- β 1, se incrementa el recambio óseo y el remodelado óseo. Se puede resumir que la alteración del TGF- β 1, almacenado en la matriz ósea —el cual tiene modulación negativa en la expresión del RANKL y modulación positiva de la expresión de la osteoprotegerina (OPG) en el osteoblasto— produce

defectos que generan una hiperostosis gradual craneotubular. Esta afecta el periostio y el endostio, lo que suele generar fatigabilidad fácil, debilidad con atrofia muscular y severo dolor muscular y esquelético en miembros inferiores, que obligan al paciente a adoptar una posición en gateo, mimetizando una distrofia muscular en adolescentes; en la edad adulta suele haber mejoría, como también lo documentaron Saito y cols. (17) en el 2001.

Radiológicamente se caracteriza por engrosamiento simétrico y progresivo de la cortical de la diáfisis, ocasionado por aposición de hueso nuevo dependiente de periostio y endostio, engrosamiento que puede afectar además la metáfisis, el cráneo y la pelvis; las epífisis son respetadas. Se han encontrado niveles incrementados de fosfatasa alcalina y osteocalcina.

Sparkes y Graham (12) en 1972 informan que los pacientes consultan por dolores en los miembros, especialmente inferiores, debilidad muscular, marcha como pato y fácil fatigabilidad. Dolores a nivel de las crestas tibiales a la palpación. Estas alteraciones se producen en la niñez; en algunos casos se produce una reducción de la grasa subcutánea.

DIAGNÓSTICO MOLECULAR

Metodología para origen: El análisis del gen *TGFB1* y su secuencia; no se han documentado deleciones iatrogénicas o duplicaciones en pacientes con EEC. Panel multigenes: Se incluye el gen para *TGFB1* y otros genes y se busca un análisis de las secuencias, deleción, duplicación y otras pruebas no basadas en secuencias. Análisis de la secuencia del genoma.

ASPECTOS CLÍNICOS

Los pacientes consultan por dolores en los miembros, debilidad muscular proximal, pobre desarrollo del sistema muscular, marcha de pato, fatiga fácil y cefalea. De acuerdo al estudio de Carlson y cols. (18) al analizar los síntomas en 306 pacientes informados.

SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO

Los dolores y la hipotrofia de los músculos proximales de los miembros, especialmente al levantarse o al estar sentado. La marcha de pato se observa entre un 48% al 64% de los pacientes; contracturas de las articulaciones ocurre en el 43%; algunos aspectos marfanoides se pueden observar. La afectación del

sistema muscular suele generar lordosis, escoliosis y cifosis, coxa valga, subluxación de la cabeza del radio, hallux valgus y protrusión de los huesos frontales. Dolor óseo en el 68% al 90%, de acuerdo a los estudios de Wallace y cols. (19) en el 2004 y Janssens y cols. (15) en el 2006; el dolor óseo suele ser constante e intenso en los miembros, requiriendo terapia analgésica importante. La densidad mineral ósea suele estar incrementada en caderas y cabeza femoral; los huesos suelen palparse ya que la piel es delgada. No hay incremento en la susceptibilidad para las fracturas.

COMPLICACIONES

Soni y cols. (20) en una revista pediátrica de la India informan el caso de un niño de 16 meses con atrofia del nervio óptico. La EEC suele afectar la base del cráneo; las vértebras cervicales y las clavículas son escleróticas y suelen ocasionar compresión de los pares craneanos y, por ende, del nervio óptico. Chaudhary y cols. (21) describen la cardiomiopatía dilatada. Toumba y cols. (22) describen una familia con EEC en la que se observa, en una niña de 14 años, una mutación a nivel del gen *TGFB1*, especialmente a nivel p.Arg218Cys en el exón 4 del cromosoma 19q13.1-13.3, describiéndose una hiperprolactinemia y menstruaciones irregulares.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Se debe establecer un diagnóstico diferencial con la enfermedad de Ribbing, la enfermedad de Caffey, sífilis congénita y la hipervitaminosis A.

ASPECTOS RADIOLÓGICOS

A la radiografía simple de los huesos largos se describe una esclerosis difusa con hiperostosis y engrosamiento subperióstico de las tibias, con disminución de la cavidad medular, lo que sugiere una hiperostosis diafisaria. En la gammagrafía ósea se observa un aumento de la actividad osteoblástica en las tibias. El engrosamiento de las diáfisis se produce por aposición de nuevos huesos a nivel del periostio y la superficie endosteal; la esclerosis es simétrica y puede expandirse hasta la metáfisis de los huesos. Las tibias y los fémures son los que más se comprometen y, menos frecuentemente, los radios, cúbitos, húmeros y ocasionalmente los huesos tubulares cortos. El cráneo se compromete en un 54% y la pelvis en un 63%. La gammagrafía ósea revela una

acumulación de los radionúclidos en el área afectada del esqueleto en forma más temprana que los signos radiológicos, pudiendo orientar un diagnóstico más temprano.

DIAGNÓSTICO

No hay guías oficiales para el diagnóstico de EEC. El diagnóstico se establece de acuerdo a los hallazgos radiográficos y, si estos no son concluyentes, se debe identificar una variante patogénica del gen *TGFB1* por un análisis molecular.

Características que sugieren el diagnóstico de EEC en aquellos individuos que consultan por:

- Debilidad muscular proximal.
- Dolores en los miembros.
- Marcha de pato.

Hallazgos Radiológicos: Se enumeran a continuación:

35. Hiperostosis de uno o más de los huesos largos. Se inicia a nivel de la diáfisis de los huesos largos y puede progresar a las metáfisis; es raro en las epífisis.
36. Compromiso del periostio con engrosamiento cortical y estenosis del canal medular.
37. Hiperostosis generalmente simétrica del esqueleto apendicular; en algunos casos puede ser asimétrica.
38. La hiperostosis no compromete la columna.
39. Compromiso del cráneo a nivel de la base y de las fosas medias, pero se incluye el hueso frontal, de acuerdo a las observaciones de Wallace y cols. (19) en el 2004.
40. Leve osteoesclerosis de los arcos neurales posteriores de la columna y en la diáfisis de los huesos planos.

TRATAMIENTO

Se han utilizado una serie de medicamentos para tratar la enfermedad, ya que el uso de los analgésicos no esteroideos es ineficaz para el control del dolor. Los corticoides, los bisfosfonatos y la fisioterapia conforman la base del tratamiento.

La efectividad de los bisfosfonatos se ha utilizado para mejorar el dolor en varias enfermedades óseas, como la enfermedad de Paget, las displasias fibrosas y las metástasis óseas, por lo que Rubin, Ghiringhelli y Manzur (23) utilizaron el pamidronato oral para

tratar a un paciente con enfermedad de Ribbing, pero fue inefectivo para mejorar los aspectos clínicos y radiológicos; también fue inefectivo para la enfermedad de Engelmann-Camurati.

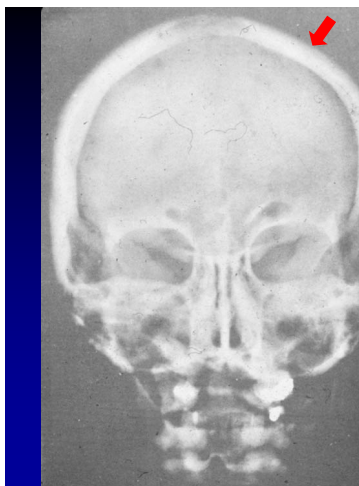


Figura 1. Radiografía anteroposterior de cráneo que evidencia hiperostosis y esclerosis difusa de la bóveda craneal (flecha roja), hallazgo característico del compromiso craneal en la enfermedad de Camurati-Engelmann.

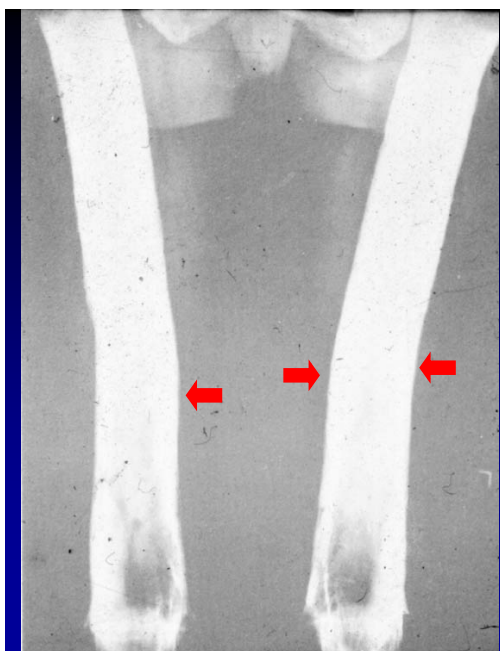


Figura 2. Radiografía anteroposterior de fémures que demuestra hiperostosis diafisaria bilateral y simétrica. Las flechas indican el marcado engrosamiento cortical fusiforme que estrecha el canal medular, respetando las metáfisis y epífisis.

REFERENCIAS

1. Cockayne EA. Case for Diagnosis. Proc R Soc Med. 1920;13(Sect Study Dis Child):132-6.
2. Ribbing S. Hereditary, multiple, diaphyseal sclerosis. Acta Radiol (Stockh). 1949;31(5-6):522-36.
3. Camurati M. Di un raro caso di osteite simmetrica ereditaria degli arti inferiori. Chir Organi Mov. 1922;6:662-5.
4. Engelmann G. Ein Fall von Osteopathia hyperostotica (sclerotisans) multiplex infantilis. Fortschr Geb Rontgenstr. 1929;39:1101-6.
5. Neuhauser EBD, Shwachman H, Wittenborg MH, Cohen J. Progressive diaphyseal dysplasia. Radiology. 1948;51(1):11-22.
6. Beighton P, Cremin BJ. Dysosteosclerosis. In: Sclerosing Bone Dysplasias. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 1980. p. 95-100.
7. Joseph R, Lefebvre J, Guy E, Job JC. Dysplasie craniodiaphysaire progressive. Ses relations avec la dysplasie diaphysaire progressive de Camurati-Engelmann. Ann Radiol (Paris). 1958;1:477-90.
8. Halliday J. A rare case of bone dystrophy. Br J Surg. 1949;37(145):52-63.
9. Stransky E, Mabilangan L, Lara RT. On Paget's disease with leontiasis ossea and hypothyreosis, starting in early childhood. Ann Paediatr. 1962;199:393-408.
10. Gorlin RJ, Spranger J, Koszalka MF. Genetic craniotubular bone dysplasias and hyperostoses: a critical analysis. Birth Defects Orig Artic Ser. 1969;5(4):79-95.
11. Hundley JD, Wilson FC. Progressive diaphyseal dysplasia. Review of the literature and report of seven cases in one family. J Bone Joint Surg Am. 1973;55(3):461-74.

- 12.** Sparkes RS, Graham CB. Camurati-Engelmann disease. Genetics and clinical manifestations with a review of the literature. *J Med Genet.* 1972;9(1):73-85.
- 13.** Paul LW. Hereditary multiple diaphyseal sclerosis (Ribbing). *Radiology.* 1953;60(3):412-6.
- 14.** Ghadami M, Makita Y, Yoshida K, Nishimura G, Fukushima Y, Wakui K, et al. Genetic mapping of the Camurati-Engelmann disease locus to chromosome 19q13. 1-13.3. *Am J Hum Genet.* 2000;66(1):143-7.
- 15.** Janssens K, Gershoni-Baruch R, Guañabens N, Migone N, Ralston S, Bonduelle M, et al. Mutations in the gene encoding the latency-associated peptide of TGFbeta 1 cause Camurati-Engelmann disease. *Nat Genet.* 2000;26(3):273-5.
- 16.** Kinoshita A, Saito T, Tomita H, Makita Y, Yoshida K, Ghadami M, et al. Domain-specific mutations in TGFB1 result in Camurati-Engelmann disease. *Nat Genet.* 2000;26(1):19-20.
- 17.** Saito T, Kinoshita A, Yoshiura K, Makita Y, Wakui K, Honke K, et al. Domain-specific mutations of a transforming growth factor (TGF)-beta 1 latency-associated peptide cause Camurati-Engelmann disease because of the formation of a constitutively active form of TGF-beta 1. *J Biol Chem.* 2001;276(15):11469-72.
- 18.** Carlson ML, Beatty CW, Neff BA, Link MJ, Driscoll CL. Skull base manifestations of Camurati-Engelmann disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;136(6):566-75.
- 19.** Wallace SE, Wilcox WR. Camurati-Engelmann Disease. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. [Updated 2023 Aug 31].
- 20.** Soni JP, Gupta BD, Soni M, Gupta M, Dabi DR. Camurati Engelmann disease with optic atrophy. *Indian Pediatr.* 1995;32(10):1110-3.
- 21.** Chaudhary R, Chen X, Nance M. Dilated cardiomyopathy in Camurati-Engelmann disease. *Heart.* 2007;93(3):356.
- 22.** Toumba M, Neocleous V, Shammass C, Phylactou LA, Skordis N. A family with Camurati-Engelmann disease and a specific mutation in TGFB1, presenting with irregular menses and hyperprolactinemia. *Int J Endocrinol Metab.* 2013;11(4):e9154.
- 23.** Rubin Z, Ghiringhelli G, Manzur G. Enfermedad de Ribbing: Tratamiento con pamidronato. *Medicina (B Aires).* 2011;71(4):367-70.



ENFERMEDAD DE CAMURATI-ENGELMANN: UNA PERSPECTIVA CLÍNICA MULTIDISCIPLINARIA. PARTE II

Yimy Francisco Medina Velásquez¹

Jeanette Prada Arismendy²

Myriam Vanessa Rueda Galvis³

Luis Antonio Rodríguez Arrieta⁴

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Camurati-Engelmann (ECE), también conocida como displasia diafisaria progresiva, es una osteodisplasia esclerosante primaria extremadamente rara, heredada con un patrón autosómico dominante (1, 3). Descrita inicialmente en 1922 por el médico Mario Camurati (1896-1948, Bolonia, Italia) y posteriormente delineada clínica y radiológicamente por el ortopedista austríaco Guido Engelmann en 1929 (2), esta patología se caracteriza por un engrosamiento cortical simétrico y progresivo de las diáfisis de los huesos largos, con preservación relativa de las epífisis, al menos en las etapas iniciales de la enfermedad (4-11).

En la literatura médica ha existido una evolución en la nomenclatura de esta patología, es ampliamente reconocida bajo el epónimo de Camurati y Engelmann. Sin embargo, desde una perspectiva de rigor historiográfico, es imperativo señalar que el reconocimiento inicial de la entidad clínica precede a las publicaciones de los autores que le dan nombre. El primer reporte clínico detallado fue realizado por Edward Alfred Cockayne (Sheffield, Inglaterra-1880) en 1920 (3). En su publicación original, Cockayne documentó las anomalías óseas y la distribución sistémica de la esclerosis en un paciente, estableciendo las bases fenotípicas de lo que hoy comprendemos como displasia diafisaria y 28 años después Neuhäuser en 1948 acuñó del término "displasia diafisaria progresiva" (3).

La consolidación del término "Camurati-Engelmann" se debe en gran medida a la posterior difusión de sus series de casos, que permitieron diferenciar esta

displasia de otras formas de osteoesclerosis como la osteopetrosis o la enfermedad de Pyle. No obstante, la comunidad científica internacional ha comenzado a enfatizar la importancia del reporte de Cockayne (1920) para otorgar el crédito correspondiente al primer observador de la progresión radiológica y sintomatológica de la enfermedad (3).

Desde un punto de vista multidisciplinario, la ECE representa un desafío diagnóstico y terapéutico fascinante. Clínicamente, su presentación es polimorfa: desde dolor óseo intratable y debilidad muscular proximal que simula miopatías o espondiloartropatías autoinmunes, hasta severas complicaciones neurológicas derivadas de la hiperostosis de la base del cráneo (3, 5). Más allá de la alteración arquitectónica del esqueleto, la ECE es un paradigma de la desregulación de las vías de señalización de citoquinas en el hueso, específicamente mediada por mutaciones de ganancia de función en el gen *TGFB1* (4, 6, 7).

Este capítulo ofrece una revisión exhaustiva y contemporánea de la ECE, estructurada para proporcionar a los subespecialistas una comprensión profunda de las bases moleculares, la variabilidad fenotípica, el diagnóstico diferencial clínico-radiológico y las estrategias terapéuticas basadas en la evidencia actual, incluyendo el reposicionamiento de fármacos como el losartán y el uso estratégico de glucocorticoides y terapias biológicas.

EPIDEMIOLOGÍA Y ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La ECE es una entidad huérfana (ultra rara). Hasta la fecha, se han reportado menos de 300 a 400 casos en la literatura médica mundial (3). Afecta a individuos

1 Médico internista especialista en Reumatología

2 Especialista en Genética humana.

3 Médico internista especialista en Endocrinología.

4 Médico internista especialista en Endocrinología

de todos los grupos étnicos y a ambos sexos por igual. Aunque la herencia es autosómica dominante, la enfermedad exhibe una penetrancia incompleta y una expresividad fenotípica marcadamente variable (6, 12), lo que significa que dentro de una misma familia con la misma mutación patogénica, un individuo puede estar severamente discapacitado en la infancia, mientras que su progenitor puede cursar completamente asintomático o presentar hallazgos puramente incidentales en la radiografía de la edad adulta (3, 4, 12).

GENÉTICA Y BASES MOLECULARES

El descubrimiento del sustrato genético de la ECE en el año 2000 revolucionó nuestra comprensión del remodelado óseo (6, 7). La ECE es causada por mutaciones heterocigotas en el gen *TGFB1*, localizado en el brazo largo del cromosoma 19 (19q13.2). Este gen proporciona las instrucciones para la síntesis del factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF- β 1), una citoquina multifuncional crítica para la proliferación celular, diferenciación, apoptosis, reparación tisular e inmunomodulación.

El Péptido Asociado a la Latencia (LAP) Bajo condiciones fisiológicas, el TGF- β 1 se sintetiza como un propéptido inactivo. Se escinde intracelularmente pero permanece unido de forma no covalente a su propéptido, denominado Péptido Asociado a la Latencia (LAP - Latency-Associated Peptide) (6, 8). Este complejo inactivo previene que el TGF- β 1 se una a sus receptores en la superficie celular de manera prematura.

Las mutaciones patogénicas en la ECE (siendo las más prevalentes p.Arg218Cys [R218C], p.Arg218His [R218H] y p.Cys225Arg [C225R]) se agrupan predominantemente en el exón que codifica el dominio LAP (7, 8). Estas alteraciones conformacionales desestabilizan el dímero LAP, impidiendo el anclaje adecuado del TGF- β 1 maduro. Como resultado, se produce una liberación prematura y sostenida del TGF- β 1 activo hacia el microambiente óseo y la circulación sistémica (8, 16).

Correlación Genotipo-Fenotipo Se ha postulado que mutaciones específicas se correlacionan con la gravedad clínica. Por ejemplo, la mutación R218C tiende a asociarse con fenotipos de ECE más severos y de inicio más temprano, presentando mayor riesgo de complicaciones neurológicas (11). Por el contrario, variantes como la Y81H (p.Tyr81His) suelen manifes-

tarse con fenotipos más leves (4, 11).

La variabilidad en la edad de inicio también es notable. Clásicamente, se ha descrito como una enfermedad de inicio en la infancia o adolescencia temprana; sin embargo, series recientes y reportes de casos demuestran que el diagnóstico a menudo se retrasa hasta la quinta o sexta década de la vida, a menudo tras diagnósticos erróneos de síndromes de dolor crónico, fibromialgia o artropatías inflamatorias (11, 29).

FISIOPATOLOGÍA Y PATOGENIA TISULAR

Para el especialista en metabolismo óseo, la ECE ilustra magistralmente el concepto de "remodelado óseo desacoplado" (6, 9). El TGF- β 1 actúa sobre múltiples tipos celulares en el hueso y el músculo, generando un ambiente fibrótico y osteosclerótico a través de vías dependientes e independientes de SMAD (9).

En los Osteoblastos: La señalización excesiva de SMAD promueve una diferenciación masiva y quimiotaxis de precursores osteoblásticos, induciendo una hiperproducción de componentes de la matriz extracelular (colágeno tipo I, osteocalcina, fibronectina). Esto se traduce en una hiperostosis cortical, engrosamiento del hueso compacto y estrechamiento del canal medular (13, 17). Paradójicamente, aunque hay más masa ósea, el tejido es arquitectónicamente desorganizado (hueso plexiforme y lamelar mixto), lo que reduce la flexibilidad ósea y predispone a dolor crónico y microfracturas (9, 25).

En los Osteoclastos: La acción del TGF- β 1 sobre los osteoclastos es bifásica. En la ECE, el entorno rico en TGF- β 1 altera la resorción ósea normal. El TGF- β 1 hiperactivo inhibe la maduración final de osteoclastos eficientes, creando un desequilibrio donde la aposición ósea supera masivamente la resorción (4, 9).

Vías No Canónicas y el Papel de las GTPasas Rho Además de la vía SMAD, el TGF- β 1 activa rutas como MAPK y PI3K/AKT. Recientes investigaciones han iluminado el rol de las GTPasas Rho (23). En modelos de ECE, se ha demostrado que la activación aberrante del TGF- β 1 induce un alto recambio óseo a través de la remodelación citoesquelética mediada por Rho GTPasas (23).

Afectación Muscular y Tejidos Blandos El TGF- β 1 es un potente inhibidor de la miogénesis y promotor de la fibrogénesis (9). El exceso de TGF- β 1 circulante penetra en el tejido muscular esquelético estriado,

induciendo la diferenciación de células progenitoras musculares hacia linajes profibróticos y miopatía primaria (10). Esta es la base fisiopatológica de la marcha anadeante y la debilidad proximal (10).

PERLAS CLÍNICAS:

Se presenta una serie de cuatro casos clínicos derivados de la práctica médica interdisciplinaria. El análisis y la divulgación de esta casuística son propiedad de los autores y cuentan con el consentimiento informado de los pacientes, asegurando el estricto cumplimiento de los estándares éticos, de autoría y de confidencialidad de la información.

CASO 1:

La trampa de la inflamación y el fallo a la terapia biológica

Femenina de 60 años. Durante años, su dolor lumbar y sacroileítis fueron tratados como una Espondilitis Anquilosante. La decisión de escalar a exoma dirigido se tomó tras el fallo terapéutico con Adali-

mumab (anti-TNF α) y la aparición de un hallazgo clave: hiperostosis cortical focal en la tibia (Imagen 1). Fisiopatológicamente, el error diagnóstico radicaba en creer que el dolor era mediado por TNF- α , cuando en realidad el "driver" era la sobreexpresión de TGF- β 1, que genera un hueso metabólicamente activo pero mecánicamente deficiente. La confirmación de la mutación permitió además explicar su síncope y nistagmo: la hiperostosis de la base del cráneo ya estaba comprimiendo estructuras del ángulo pontocerebeloso, alterando la fijación visual por compromiso de pares craneales (Imagen 1) se evidencia en las imágenes los hallazgos típicos de esta displasia ósea, caracterizada por la formación de hueso subperióstico y del endostio que afecta principalmente a los huesos largos..

Lección Clínica: En reumatología, un dolor óseo esclerosante que no responde a anti-TNF α debe hacernos sospechar de una vía molecular distinta, como la señalización SMAD dependiente del TGF- β 1.

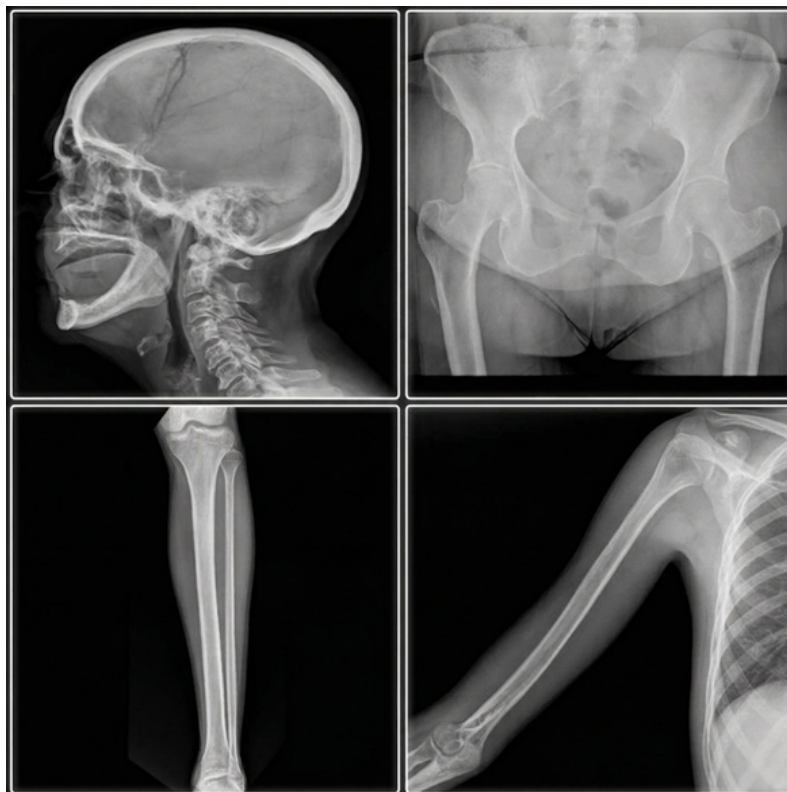


Imagen 1: Cráneo (Superior Izq.): Se observa un marcado engrosamiento y esclerosis de la base del cráneo y la calota, lo que puede condicionar la reducción de forámenes craneales. Pelvis (Superior Der.): Esclerosis ósea predominante en los huesos ilíacos y el fémur proximal, con aumento de la densidad mineral en las zonas de carga. Pierna Izquierda (Inferior Izq.): Hiperostosis cortical simétrica con ensanchamiento de la diáfisis de la tibia y el peroné; la superficie ósea luce irregular y densa. Brazo Derecho (Inferior Der.): Engrosamiento fusiforme de la corteza diafisaria del húmero, con preservación relativa de las superficies articulares (epífisis).

CASO 2:

El desafío del fenotipo marfanoide y la disrupción del TGF- β 1

Paciente masculino de 19 años. El enfoque inicial se direccionó hacia un Síndrome de Marfan debido a un score sistémico de 12 puntos y antecedentes de displasia cortical. Sin embargo, la presencia de una hipoacusia neurosensorial progresiva y un dolor óseo que no encajaba con la laxitud ligamentaria habitual obligó a replantear el diagnóstico. Ante la duda de un solapamiento genético (Marfan vs. otras TGF-beta-patías), se decidió realizar un exoma completo. Este no solo descartó Marfan, sino que reveló la variante *TGFB1* p.(Arg156Cys). La lógica fisiopatológica se confirmó al visualizar los hallazgos de engrosamiento cortical tibial y en el periostio craneal en una gammagrafía ósea: el exceso de TGF- β 1 ya estaba generando un recambio osteoblástico acelerado en húmeros y tibias, mucho antes de que la arquitectura ósea se deformara lo suficiente como para ser visible en una radiografía simple.

Lección Clínica: La disrupción de la vía del TGF- β 1 puede mimetizar rasgos sistémicos de otras conectivopatías. Cuando el fenotipo es confuso, el exoma previene errores diagnósticos y tratamientos innecesarios.

CASO 3:

Historia familiar y la penetrancia reducida en la longevidad

Femenina de 81 años. Su caso es un ejemplo de vigilancia genética dirigida. A pesar de una vida con hipoacusia y cirugías óseas previas (atribuidas a patologías locales), el diagnóstico de su hija con CED fue el detonante para realizar el estudio molecular. La lógica aquí es el consejo genético: al identificar la mutación p.(Arg156Cys), se entendió que su historial de "tumores" óseos y sordera no eran eventos aislados, sino la manifestación de una CED con penetrancia reducida (37). Fisiopatológicamente, esto demuestra que algunos pacientes logran un equilibrio relativo en su remodelado óseo durante décadas, manifestando solo complicaciones de recambio lento.

Lección Clínica: La CED es una enfermedad de herencia dominante. Todo diagnóstico en un descendiente obliga a reevaluar la historia clínica de los progenitores, por muy estables que parezcan.

CASO 4:

Presentación clásica: Dolor diafisario y respuesta a esteroides

Femenina de 43 años. El cuadro fue paradigmático: dolor pulsátil en diáfisis tibiales y debilidad muscular proximal. El médico decidió el estudio molecular tras observar en la gammagrafía un engrosamiento cortical concéntrico a nivel diafisario (imagen 2a y 2b), signo patognomónico de la activación desmedida de osteoblastos y evidente en las radiografías. El éxito terapéutico con prednisolona a dosis bajas antes de la confirmación genética (*TGFB1* p.Arg156Cys) se basó en una premisa fisiopatológica: los corticoides inducen la apoptosis de osteoblastos hiperactivos y frenan la liberación de TGF- β 1 (29). La mejoría inmediata de la debilidad muscular confirmó que la citoquina estaba infiltrando y fabricando el tejido muscular (miopatía por TGF- β 1).

LECCIÓN CLÍNICA:

El dolor óseo diafisario simétrico asociado a debilidad muscular es CED mientras no se demuestre lo contrario. La respuesta rápida a corticoides apoya la sospecha clínica inicial.



Imagen 2a y 2b: engrosamiento concéntrico de diáfisis de ambas tibias.



Imagen 3. Cráneo (Proyecciones AP y Lateral): marcado engrosamiento de la calota y una esclerosis densa en la base del cráneo. Esclerosis de la Base craneal y en la vista lateral se observa un aumento de la densidad ósea y engrosamiento de la región sinfisaria y el cuerpo mandibular.



Imagen 4. hiperostosis cortical simétrica marcada en las diáfisis de Tibia y peroné izquierdo, con aumento de la densidad radiológica (esclerosis) que estrecha el canal medular. Fémur (Derecho) con engrosamiento fusiforme de la corteza diafisaria con prominencia en el tercio medio y distal del fémur y preservación epifisaria.

RESUMEN FISIOPATOLÓGICO: DEL GEN AL SÍNTOMA

Como hemos visto en esta serie, el nexo común es la mutación en el gen *TGFB1*. Esta altera el péptido de latencia (LAP), dejando al factor de crecimiento "libre" para actuar sin freno.

- **En el hueso:** Activa la vía SMAD2/3, ordenando a los osteoblastos fabricar matriz sin descanso, lo que estrecha el canal medular (Casos 2 y 4).
- **En el músculo:** Inhibe la formación de nuevas fibras (miogénesis), explicando por qué los pacientes sienten debilidad incluso antes de que el hueso duela (4, 8, 9).
- **En los forámenes:** El crecimiento óseo descontrolado atrapa nervios, causando la sordera y los síntomas vestibulares que vimos en los Casos 2 y 3.

ABORDAJE DIAGNÓSTICO INTEGRAL

El retraso en el diagnóstico de la ECE es la norma clínica, promediando de 5 a 10 años desde el inicio

de los síntomas (11). El diagnóstico requiere una tríada: sospecha clínica, evidencia imagenológica y confirmación molecular.

Radiología Simple e Imagenología Avanzada

- **Rayos X:** El sello distintivo es el engrosamiento cortical hiperostótico, endóstico y perióstico bilateral y simétrico de la diáfisis de los huesos largos tubulares. El canal medular se muestra estrechado. Clásicamente, las epífisis y las metáfisis están preservadas en las fases tempranas (11, 13).
- **Gammagrafía Ósea (Tc99m-MDP):** Altamente sensible. Permite visualizar el aumento severo del recambio óseo antes de que el engrosamiento sea visible en rayos X simples (11, 14).
- **Tomografía Computarizada (TC) y Resonancia Magnética (RM):** La TC es el gold standard para mapear la estenosis de los agujeros craneales (5). La RM es útil para evaluar la integridad del

tejido muscular y monitorizar posibles complicaciones vasculares cerebrales (14, 18).

Marcadores Bioquímicos y de Recambio Óseo Curiosamente, la bioquímica sérica de calcio, fósforo y vitamina D suele ser normal. Sin embargo:

- La Fosfatasa Alcalina Ósea (FAO) y la Osteocalcina suelen estar significativamente elevadas (4, 21).
- Los marcadores de resorción (CTX y NTX) pueden estar de normales a elevados, reflejando el recambio caótico (21, 30).

Confirmación Molecular El diagnóstico definitivo requiere la secuenciación del gen *TGFB1*, realizada a través de paneles NGS o secuenciación del exoma completo (WES) (16, 17).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- **Enfermedad de Ribbing:** Lesiones óseas suelen ser unilaterales o asimétricas, debut tras la pubertad y sin debilidad muscular o afectación del cráneo. No asocia mutaciones en *TGFB1* (26, 28).
- **Enfermedad Ósea de Paget:** Afectación focal o multifocal asimétrica, involucra comúnmente pelvis y columna, en pacientes mayores de 50 años.
- **Osteopetrosis:** Esclerosis universal del hueso ("hueso en mármol"), fragilidad extrema, hepatosplenomegalia y fallo medular severo precoz.
- **Enfermedad de Van Buchem e Hiperostosis Cortical Generalizada:** Trastornos recesivos (gen *SOST*) con engrosamiento profundo de cráneo y mandíbula, pero sin la miopatía de la ECE.
- **Osteopoiquilosis y Picnodisostosis:** Hallazgos incidentales de islotes escleróticos redondeados (gen *LEMD3*), sin el dolor diafisario lineal.

ABORDAJE TERAPÉUTICO Y TRATAMIENTO CLÍNICO

Dada su rareza, el manejo es empírico, multidisciplinario y orientado a controlar el dolor y frenar el engrosamiento óseo.

Glucocorticoides Sistémicos: El Eje Tradicional La prednisona o deflazacort siguen siendo la piedra angular (16, 27). Su capacidad para inducir la apoptosis de osteoblastos hiperactivos y disminuir la fibrosis muscular mejora drásticamente el dolor y la fuerza. Sin embargo, su uso crónico conlleva efectos secundarios conocidos, por lo que se reservan para "brotes" o dosis mínimas de mantenimiento.

Losartán y el Bloqueo del Receptor de Angiotensina II: El losartán (ARA II) actúa bloqueando la señalización downstream de TGF- β 1, reduciendo la hiperfosforilación de SMAD2 y SMAD3 (22, 27). Esto mitiga la fibrogénesis tisular y disminuye el recambio óseo aberrante. Se emplea como tratamiento ahorrador de esteroides a largo plazo.

Bisfosfonatos y Moduladores de la Resorción: Fármacos como el ácido zoledrónico, al frenar a los osteoclastos, han logrado estabilizar el dolor óseo profundo e inducir mejoras en la densidad mineral ósea trabecular interna (21, 30).

Terapias Biológicas e Inmunosupresoras: Se han ensayado agentes Anti-TNF α con resultados mixtos (19). Al ser la inflamación secundaria al entorno fibrótico del TGF- β 1, pueden fallar. Otras terapias exploradas incluyen inhibidores de mTOR (sirolimus) que modulan la proliferación fibroblástica e inhibidores de IL-6 (19).

Perspectivas Futuras y Terapias Experimentales (2024-2026): El avance más prometedor incluye los conjugados de liberación ósea dirigidos a bloquear el receptor TGF- β 1 (inhibidores T β RI enlazados a alendronato). Asimismo, se investigan silenciamientos genéticos (siRNA) dirigidos al ARN mensajero mutado del gen *TGFB1*.

Tratamiento Quirúrgico y Rehabilitación: La cirugía descompresiva de nervios craneales es prioritaria ante compromiso neurológico progresivo (5, 20). La rehabilitación física, hidroterapia y ejercicios de fortalecimiento proximal son mandatorios para evitar la atrofia inducida por el TGF- β 1.

PRONÓSTICO Y RECOMENDACIONES DE SEGUIMIENTO

Sugerimos el siguiente panel de vigilancia clínica anual:

- **Evaluación Musculoesquelética:** Medición de fuerza y prueba de caminata de 6 minutos (25).
- **Evaluación Analítica:** Frecuencia sérica de FAO, CTX, NTX y panel endocrino (21, 27).
- **Neuro-evaluación y Audiología:** Audiometrías de tamizaje anual y valoración campimétrica visual (5, 20).
- **Densidad Mineral Ósea (DEXA):** Uso de HR-pQCT para definir fallos microarquitectónicos internos (25).
- **Genética Médica:** Asesoramiento familiar sobre herencia autosómica dominante y penetrancia (4, 12).

CONCLUSIÓN

La Enfermedad de Camurati-Engelmann se alza como una de las patologías óseas más complejas. El descubrimiento de la mutación en el LAP del TGF- β 1 ha desvelado la fisiopatología molecular y provisto una brújula terapéutica. El reto radica en la identificación temprana e integral para maximizar la calidad de vida del paciente.

REFERENCIAS

1. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet.* julio de 2010;47(7):476-85.
2. Camurati E. Di un caso di osteite simmetrica ereditaria degli arti inferiori. *Chir Organi Mov.* 1922;6:662-5.
3. Garcia Armario MD, González Naranjo MA, Rodríguez Arrieta LA, Prada Arismendy J. Enfermedad de Camurati-Engelmann. *Semin Fund Esp Reumatol.* 1 de julio de 2011;12(3):91-7.
4. Wallace SE, Wilcox WR. Camurati-Engelmann Disease. En: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editores. *GeneReviews®.* Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.
5. Carlson ML, Beatty CW, Neff BA, Link MJ, Driscoll CL. Cranial base manifestations of Camurati-Engelmann disease (progressive diaphyseal dysplasia). *Otol Neurotol.* junio de 2010;31(5):702-8.
6. Janssens K, Gershoni-Baruch R, Guanabens N, Migone N, Ralston S, Bonduelle M, et al. Mutations in the gene encoding the latency-associated peptide of TGF-beta 1 cause Camurati-Engelmann disease. *Nat Genet.* noviembre de 2000;26(3):273-5.
7. Kinoshita A, Saito T, Tomita H, Makita Y, Yoshida K, Ghadami M, et al. Domain-specific mutations in TGFB1 result in Camurati-Engelmann disease. *Nat Genet.* noviembre de 2000;26(3):271-2.
8. He JW, Siggelkow H, Fu WZ, Nie M, Gu JM, Hu WW, et al. Identification of a novel TGFB1 variant in three unrelated Chinese families with Camurati-Engelmann disease. *Mol Genet Genomic Med.* mayo de 2022;10(5):e1922.
9. Tang Y, Wu X, Lei W, Pang L, Wan C, Shi Z, et al. TGF-beta1-induced migration of bone mesenchymal stem cells couples bone resorption with formation. *Nat Med.* julio de 2009;15(7):757-65.
10. Shanthly N, Jojo A, Ghadami M, Kinoshita A, Saito T, Tomita H, et al. Camurati-Engelmann disease: clinical and radiological findings. *Rheumatol Int.* marzo de 2004;24(2):112-5.
11. Vanhoenacker FM, De Beuckeleer LH, Van Hul W, Balemans W, Tan GJ, Hill SC, et al. Camurati-Engelmann disease: review of the literature and report of five cases. *JBR-BTR.* agosto de 2003;86(4):204-13.
12. Ghadami M, Makita Y, Yoshida K, Nishimura G, Fukushima Y, Niikawa N, et al. Genetic mapping of the Camurati-Engelmann disease locus to chromosome 19q13.1-q13.3. *Am J Hum Genet.* enero de 2000;66(1):143-7.

- 13.** Uezato S, Dias G, Inada J, Valente M, Fernandes E. Imaging aspects of Camurati-Engelmann disease. *Rev Assoc Médica Bras.* diciembre de 2016;62(9):825-7.
- 14.** Corrêa DG, Canella C, De Queiroz Campos Araújo AP, Mendonça S, Costa FM. Whole-Body Magnetic Resonance Imaging in Camurati-Engelmann Disease. *JBMR Plus.* abril de 2018;2(6):368-70.
- 15.** Whyat AM, Cassar-Pullicino VN, Knight S. Camurati-Engelmann disease: a case report and review of literature. *Skeletal Radiol.* mayo de 2021;50(5):1047-53.
- 16.** Kim YM, Kang E, Choi JH, Kim GH, Yoo HW, Lee BH. Clinical characteristics and treatment outcomes in Camurati-Engelmann disease: A case series. *Medicine (Baltimore).* abril de 2018;97(14):e0309.
- 17.** Lou J, Xiao W, Ni S, Xu T. Clinical and genetic analysis of a Chinese family with Camurati-Engelmann disease. *BMC Med Genet.* diciembre de 2018;19(1):11.
- 18.** Whyte MP. Sclerosing Bone Dysplasias and Related Disorders. En: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism.* 2018. p. 735-49.
- 19.** Zhang J, Zhou L, He JW, Fu WZ, Zhang ZL. Efficacy of Tocilizumab in a patient with Camurati-Engelmann disease. *Rheumatology.* 2021.
- 20.** Smith RK, Grondin R, Al-Khindi T, Galarza M, Crone KR. Surgical decompression for Camurati-Engelmann disease. *Neurosurgery.* 2012;71:E523-E528.
- 21.** Baroncelli GI, Ferretti E, Pini CM, Toschi B, Consolini R, Bertelloni S. Significant Improvement after Long-Term Zoledronic Acid Treatment. *Mol Syndromol.* 2017;8(6):294-302.
- 22.** Agarwal K, Alshehri N, Al-Ahmari T. Losartan as a Steroid-Sparing Adjunct in a Patient With Features of Refractory Camurati-Engelmann Disease. *AACE Clin Case Rep.* 2022.
- 23.** Chen Q, et al. Aberrant activation of TGF- β 1 induces high bone turnover via Rho GTPases-mediated cytoskeletal remodeling in Camurati-Engelmann disease. *Front Endocrinol.* 2022;13:841517.
- 24.** Van Hul W, et al. Camurati-Engelmann Disease. *Calcif Tissue Int.* 2019;104(5):545-53.
- 25.** Li Q, et al. Alteration of Bone Density, Microarchitecture, and Strength in Patients with Camurati-Engelmann Disease: Assessed by HR-pQCT. *J Bone Miner Res.* 2022.
- 26.** Pijls BG, Steentjes K, Schoones JW, Dijkstra SP. Ribbing disease: a systematic review. *Acta Radiol.* abril de 2018;59(4):448-53.
- 27.** Cui L, et al. Improvement of Bone Health and Initiation of Puberty Development in Camurati-Engelmann Disease With Glucocorticoid and Losartan Treatment. *Front Endocrinol.* 2022;13:933758.
- 28.** Hughes P, et al. Observations on the Natural History of Camurati-Engelmann Disease. *J Bone Miner Res.* 2019;34(5):875-82.
- 29.** Simsek S, et al. A severe case of Camurati-Engelmann disease. *J Clin Rheumatol.* 2005;11(4):217-21.
- 30.** Whyte MP, et al. Progressive diaphyseal dysplasia (Camurati-Engelmann disease): update on the phenotype and management. *Skeletal Radiol.* 2021.

OSTEOESCLEROSIS AXIALES.

Antonio Iglesias-Gamarra¹

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades osteoesclerosantes axiales son un grupo de patologías poco frecuentes, caracterizadas por el aumento en la densidad ósea, producto de alteraciones primarias en la osificación endocondral o membranosa. Este aumento en la densidad mineral ósea se refleja en los estudios de imágenes y análisis histomorfométricos de biopsia de hueso. En el adulto, la mayoría de ellas son poco sintomáticas, a diferencia de aquellas que debutan en el periodo neonatal. Para su diagnóstico se requiere una alta sospecha clínica y un adecuado enfoque radiológico y de laboratorio. Esta revisión tiene como objetivos evaluar las clasificaciones que se han propuesto sobre osteoesclerosis axial y establecer un algoritmo diagnóstico que, sin dejar de lado su complejidad, permita realizar un abordaje práctico de estas patologías.

HISTORIA Y ANÁLISIS CRÍTICO DE LA CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES OSTEOCONDENSANTES

El primer intento por clasificar las enfermedades osteocondensantes se realizó en París en el año 1969 bajo la coordinación de Pierre Maroteaux [1]. Este grupo propuso una nomenclatura estandarizada para las enfermedades osteocondensantes y las agrupó de acuerdo a su origen en primarias y secundarias. Casi dos años después, McKusick y Scott [2] revisaron esta nomenclatura y modificaron algunos términos de acuerdo a la naturaleza del idioma inglés. Posteriormente, Adam Greenspan [3], en 1991, clasificó las osteoesclerosis secundarias con displasias óseas, entendiendo que su etiología y comportamiento clínico difieren en relación con el tipo de osificación que se encuentre comprometida: endocondral, membranosa o mixta. Con el avance de la biología molecular en la década de los 90, se logró identificar la mayoría de las osteocondrodisplasias, así como la alteración en el gen y/o la proteína responsable de este grupo de enfermedades. En consecuencia, se planteó una nueva revisión de la

clasificación y nomenclatura de estas patologías bajo la dirección de Ralph Lachman [4] en el año 1997. El objetivo de este consenso de expertos fue incorporar los conocimientos etiopatogénicos adquiridos, agrupando las osteocondrodisplasias de acuerdo al compromiso de la diáfisis, metáfisis o epífisis.

Respecto al grupo de enfermedades con aumento de la densidad ósea (osteoesclerosis), se propuso como principal criterio de clasificación la morfología del hueso, obteniendo de esta forma cuatro subgrupos:

- 38.** Enfermedades con morfología ósea normal
- 39.** Enfermedades con compromiso de la diáfisis.
- 40.** Enfermedades con compromiso de la metáfisis.
- 41.** Displasias osteoescleróticas graves del neonato [5].

Dentro del primer subgrupo de osteoesclerosis sin alteración morfológica del hueso se incluyeron, entre otras, la osteopetrosis y la displasia SPONASTRIME (spondylar and nasal alterations which occur in addition to the striations of the metaphyses), así como las diferentes enfermedades con compromiso axial, como la osteomesopichnosis, picnodisostosis, osteoesclerosis tipo Stanescu y la osteopatía estriada [5].

No obstante, nosotros creemos que esta clasificación es compleja y diferimos en parte de ella porque consideramos que patologías como la osteopetrosis, la picnodisostosis y la osteoesclerosis tipo Stanescu no tienen una morfología ósea normal, ya que frecuentemente se asocian a displasia ósea. Por tal razón hemos propuesto un enfoque para las osteoesclerosis axiales (Tabla 1). Esta propuesta surge a partir de la casuística obtenida especialmente en el Hospital San Juan de Dios durante 15 años (Tabla 2). La propuesta no es diferente para establecer una clasificación, sino sobre cómo podemos abordarla desde el punto de vista clínico, radiológico y de laboratorio.

¹ Profesor Titular de la Facultad Medicina, Universidad Nacional, BogotáColombia

TABLA 1. PROPUESTA DE ENFOQUE DE LAS ENFERMEDADES CON OSTEOSCLEROSIS AXIAL PARA FACILITAR SU DIAGNÓSTICO [5]..

1. Osteoesclerosis axial sin displasia ósea	
1.1 Sin incremento de la fosfatasa alcalina	
a. Osteomesopichnosis	
1.2 Con aumento de la fosfatasa alcalina	
a. Hiperostosis/osteoesclerosis autosómica dominante con aumento de la fosfatasa alcalina	
b. Osteomalacia axial	
2. Osteoesclerosis axial secundaria a displasia ósea	
a. Enfermedad de Van Buchen	
b. Enfermedad de Worth Wollin	
c. Enfermedad de Nakamura	
d. Enfermedad de Truswell-Hansen	
e. Esclerostosis	
f. Diferentes tipos de osteopetrosis	
g. Pichnodisostosis	
h. Osteoesclerosis tipo Stanescu	
i. Hiperfosfatemia	
j. Tricotiodistrofia	
1. Síndrome de Pollit	
2. Variante PIBIDS	
3. Miscelánea	
a. E. de Paget	
b. Hiperparatiroidismo	
c. Osteodistrofia renal	
d. Sarcoidosis	
e. Fluorosis ósea	
f. Linfoma óseo.	

TABLA 2. CASUÍSTICA DE PACIENTES CON OSTEOSCLEROSIS DEL HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS. BOGOTÁ, COLOMBIA.

Hallazgo	No. de casos
Hiperostosis/osteoesclerosis AD con fosfatasa alcalina elevada	10
Picnodisostosis	2
Osteopetrosis	2
Enfermedad Paget polioestótica	8
Fluorosis iatrogénica	1
Osteomalacia axial	1
Linfoma óseo	1
Hiperfosfatasa	1
Total	26

AD: Autosómica dominante.

ABORDAJE PRÁCTICO DE LAS ENFERMEDADES OSTEOSCLEROSANTES AXIALES

Para realizar el diagnóstico diferencial de las enfermedades osteoesclerosantes axiales, la radiología y el estudio metabólico óseo, junto al examen físico, son herramientas indispensables.

Inicialmente se debe tener en cuenta si el esqueleto axial es displásico o no, con lo cual vamos a trazar el algoritmo diagnóstico. Si es displásico y encontramos la imagen de un “hueso al interior del mismo hueso” o morfología de emparedado, estamos en presencia de una osteopetrosis (Figuras 1A, 1B, 1C y 1D). Su variedad autosómica dominante es la más común y puede presentarse de dos tipos [6]: Tipo 1, con pocas manifestaciones clínicas; y Tipo 2, acompañada de huesos densos frágiles, abscesos dentales, osteomielitis y compromiso de base de cráneo (Figura 1D). Al encontrarse afectada la osificación endocondral, los huesos largos y la calota suelen estar comprometidos. En casos autosómicos recesivos, se aprecia una enfermedad más severa, encontrándose ceguera, sordera y pancitopenia desde el periodo neonatal [6, 15]. Así mismo, existe una variante de osteopetrosis cuya característica principal es la acidosis tubular renal con calcificaciones a nivel de ganglios basales.

Así mismo, si la imagen es osteoesclerótica y ocupa

todo el cuerpo vertebral se debe pensar en las enfermedades de Van Buchem (hiperostosis cortical generalizada), Worth-Wollin, esclerosteosis (Truswell-Hansen) y picnodisostosis. Hay que tener en cuenta que las tres primeras son hiperostosis, cuyo compromiso altera la osificación membranosa, con manifestaciones clínicas y radiológicas muy similares, lo cual hace difícil su diagnóstico diferencial. La enfermedad de Van Buchem (Figura 2) es el prototipo de estas enfermedades y se caracteriza por incremento simétrico de la osteoesclerosis, especialmente en maxilar inferior y cráneo, generando aumento en la densidad ósea que se ve reflejado en la osteodensitometría con T y Z Score en rango positivo. Por el compromiso óseo puede haber parálisis facial periférica y algunas veces hipoacusia o atrofia del nervio óptico [7]. A diferencia del Worth-Wollin, su herencia es autosómica recesiva, siendo quizá esta la única forma de diferenciarlas. No ocurre así con la esclerosteosis, en donde la asociación con gigantismo y sindactilia entre el segundo y tercer dedo son dos manifestaciones claves que orientan el diagnóstico de la enfermedad [8]. Finalmente, la picnodisostosis (Figura 3) se caracteriza por acroosteólisis en falanges de manos y pies.

En esta última enfermedad se presenta un compromiso de la osificación endocondral tal como se presenta en la osteopetrosis; por tanto, se encuentra baja estatura, braquicefalia, cierre tardío de suturas craneales, micrognatia, fracturas a repetición y pérdida del

ángulo mandibular [9]. La osteopatía estriada (enfermedad de Voorhoeve) también afecta la osificación endocondral, pero a diferencia de la picnodisostosis, usualmente es asintomática y se encuentra en la mayoría de los casos como hallazgo incidental [10]. Típicamente se observan estriaciones en la metadiáfisis de los huesos largos. Adicionalmente, se debe

tener en cuenta una serie de síndromes displásicos raros con compromiso axial y osteoesclerosis como la displasia espondiloepifisaria con acumulación de glicoproteína en los condrocitos (osteoesclerosis tipo Stanescu) o la tricotiodistrofia (síndrome de Pollitt y variante de PIBIDS).

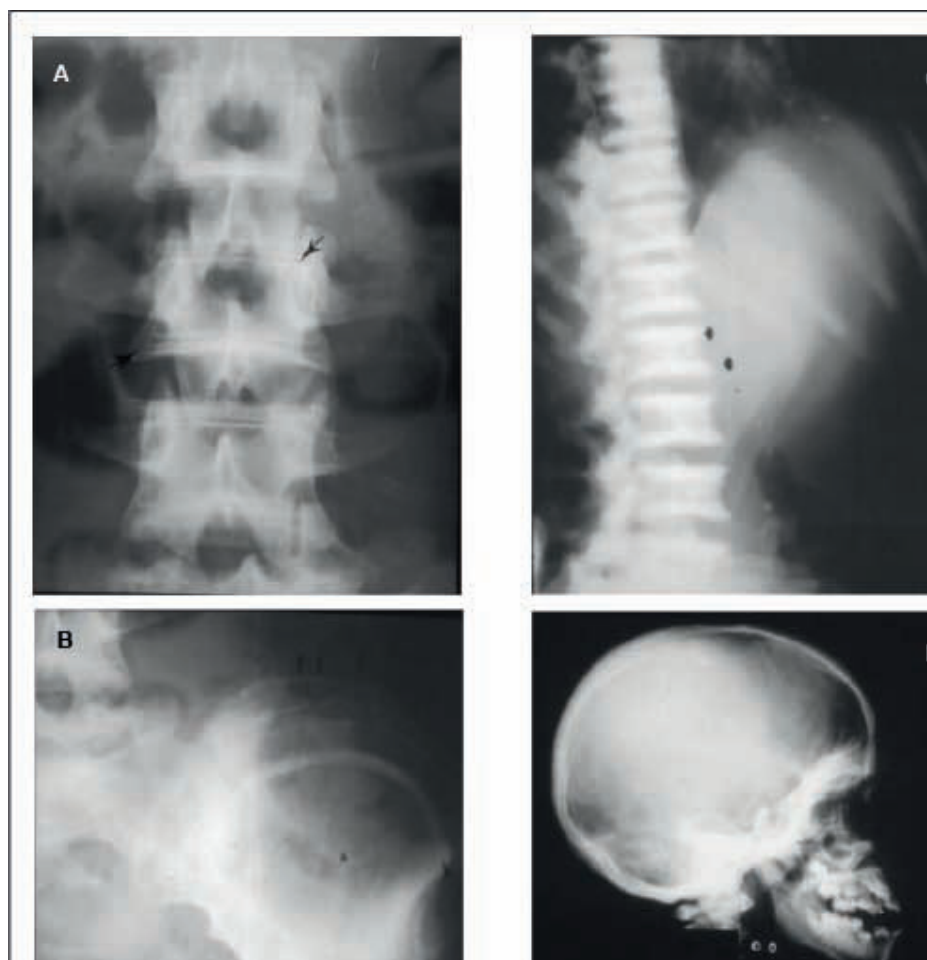


Figura 1. Osteopetrosis. A. Imagen “telescopada” o de hueso dentro de hueso en columna lumbar. B. Imagen de “un hueso al interior de un hueso” en cresta iliaca. C. Imagen de Ruggier-Jersey en Osteopetrosis tipo 2. D. Osteocondensación en base de cráneo y calota en un paciente con Osteopetrosis tipo 2.

De otra parte, si al analizar el esqueleto axial encontramos que no es displásico, el primer paso a seguir es evaluar el tamaño de los cuerpos vertebrales. Cuando están aumentados de tamaño y el compromiso se encuentra distribuido en diferentes segmentos vertebrales, craneocervicales y de miembros inferiores, el diagnóstico es enfermedad de Paget (Figura

4). Sus manifestaciones clínicas se observan tardíamente y consisten en dolores óseos permanentes que empeoran en la noche y al soportar peso [11]. La fosfatasa alcalina elevada aumenta la probabilidad de este diagnóstico [12]. Siempre que se observe la imagen de *Ruggier-Jersey* (Figura 1C) , se debe solicitar PTH, calcio y fósforo sérico, 25-hidroxivitamina D y pruebas de función renal; esto con el objetivo de descartar hiperparatiroidismo primario, osteomalacia

y osteodistrofia renal, respectivamente. En caso de compromiso lumbar y aumento de la densidad ósea en los bordes superiores e inferiores de la vértebra, el examen de elección para aclarar el diagnóstico es la fosfatasa alcalina.

De esta manera, cuando la fosfatasa alcalina está normal, el diagnóstico más probable es osteomesopiconosis (Figuras 5A y 5B), trastorno que, aunque muchas veces asintomático, puede asociarse a dolor dorsolumbar crónico, incluso desde la adolescencia [13]. Por el contrario, si la fosfatasa alcalina está elevada, la primera opción es osteomalacia axial (Figura 6) [14]. Otros parámetros que ayudan a diferenciarlas son: en la osteomesopiconosis el compromiso únicamente es lumbar, pélvico y en huesos largos, mientras que en la osteomalacia axial también puede verse afectada la columna dorsal; y que radiológicamente en la osteomesopiconosis, el aumento de la densidad ósea es bien delimitado, a diferencia de la osteomalacia axial en donde dicho aumento es irregular o en parches.

Por último, en aquellos casos en los que la fosfatasa alcalina sea anormal y se encuentre compromiso de cráneo, huesos largos, reja costal y pelvis, se debe pensar en una hiperostosis autosómica dominante con osteoesclerosis (Figura 7).



Figura 2. Enfermedad de Van Buchem. Incremento simétrico de la osteoesclerosis principalmente a nivel acetabular.



Figura 3. Picnodisostosis. Acrosteolisis de falanges distales en un paciente con picnodisostosis

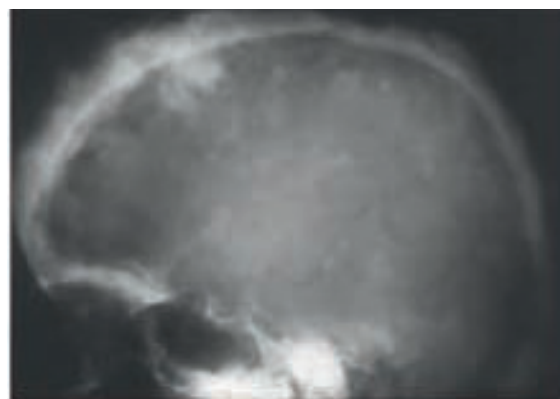


Figura 4

La diferencia entre la imagen de *Rugger-Jersey* y el compromiso del cuerpo vertebral con aumento de la densidad ósea en sus bordes superiores e inferiores, consiste en que la imagen de *Rugger-Jersey* se acompaña de osteopenia. Finalmente, hay que tener en cuenta que lesiones tumorales primarias y metastásicas osteoblásticas, principalmente las de origen hematopoyético y asociadas a adenocarcinomas, pueden semejar una imagen de osteoesclerosis (Figura 8). Adicionalmente, se debe tener presente una serie de condiciones metabólicas como las enfermedades de depósito que también pueden ocasionar dudas a la hora de hacer el diagnóstico diferencial (Figura 9).

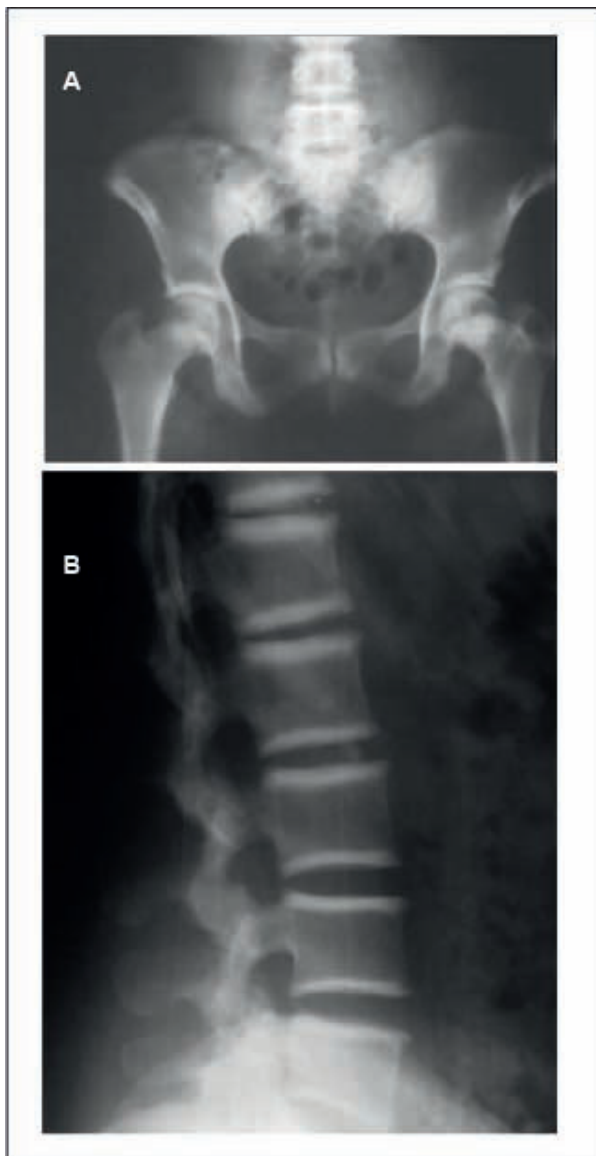


Figura 5. Osteomesopichnosis. A.B Aumento en la densidad ósea en cuerpos vertebrales en borde superior e inferior

de columna lumbar baja. En las articulaciones sacroilíacas se observa osteoesclerosis periarticular. Además, se aprecia una imagen en parche (osteoesclerosis) alrededor del acetábulo y en ambos cuellos femorales de manera simétrica, característico de la osteomesopichnosis. B. Compromiso de columna lumbar. Nótese el aumento de la densidad ósea bien delimitado tanto en el borde superior como inferior de los diferentes cuerpos vertebrales a nivel lumbar.



Figura 6. Osteomalacia axial. Compromiso de columna lumbar. Nótese el aumento de la densidad ósea de manera irregular. Además, imágenes de osteoesclerosis en apófisis espinosas de los diferentes cuerpos vertebrales



Figura 7. *Hiperostosis autosómica dominante con osteoesclerosis. Aumento de la densidad ósea difusa a nivel endosteal con incremento de la masa ósea en fémur de manera bilateral, sin alterar la modelación del hueso.*



Figura 8. Metástasis de adenocarcinoma de próstata. Se observa una extensa región lítica en la región posterior del cuerpo vertebral L2, con imágenes de osteoesclerosis en la región anterior. Es evidente el aplastamiento casi total de L3 con osteocondensación debido a la agresividad del tumor.

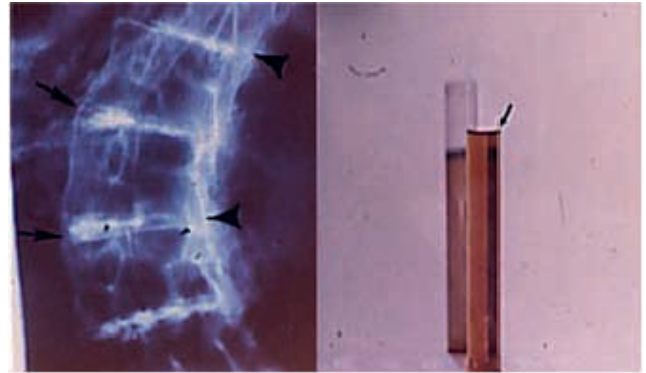


Figura 9. Ocronosis. En la imagen de la izquierda se observa el depósito de material ocrónico a nivel del disco intervertebral. A la derecha el cambio de coloración de la orina al exponerse a la luz.

Conclusión

Las osteoesclerosis axiales son un grupo de enfermedades poco frecuentes que pueden presentarse desde el periodo neonatal hasta la edad adulta. En razón a la complejidad de su clasificación y a las limitaciones que ofrece para el abordaje práctico de estas patologías, hemos propuesto agrupar las osteoesclerosis axiales a partir de la presencia o no de displasia ósea. Partiendo de este parámetro inicial, realizamos un modelo de aproximación diagnóstica que permite, de una manera más sencilla, orientar dicho abordaje. Es suficiente con hacer buen uso de tres herramientas disponibles para todo médico: examen físico, adecuada interpretación de exámenes básicos de laboratorio y los estudios radiográficos

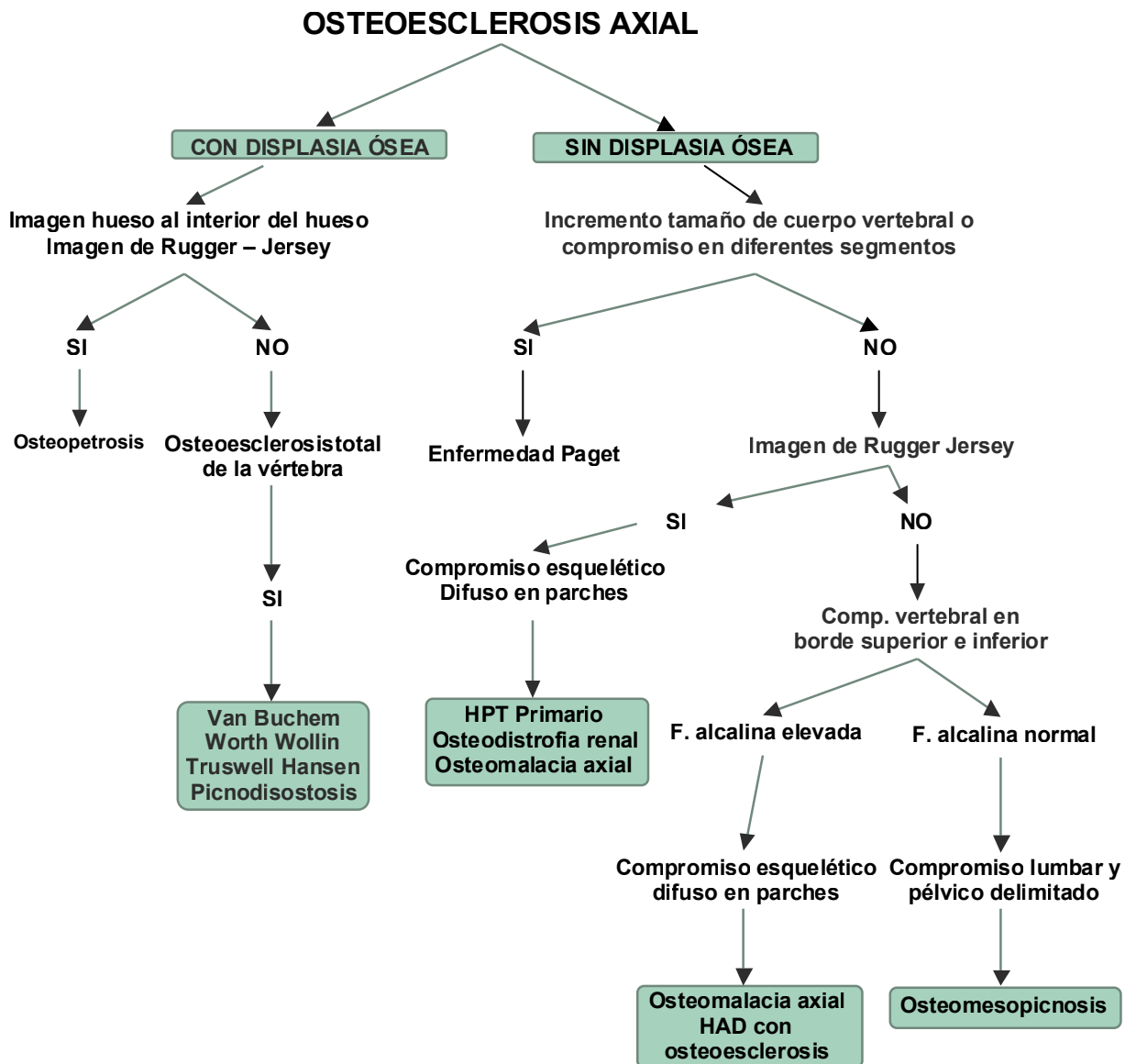


Gráfico 1. Algoritmo clasificatorio de las enfermedades con osteoesclerosis axial. El parámetro inicial propuesto es determinar la presencia de displasia ósea.

REFERENCIAS

1. Maroteaux P. Nomenclature Internationale des Maladies osseuses Constitutionnelles. Ann Radiol 1970; 13: 455-464.
2. McKusick VA, Scott CI. A nomenclature for constitutional disorders of bone. J Bone Joint Surg Am 1971; 53(5): 978-986.
3. Greenspan A. Sclerosing bone dysplasias –a target-site approach. Skeletal Radiol. 1991; 20(8): 561-583.
4. Lachman RS. International nomenclature and classification of the osteochondrodysplasias (1997). Pediatr Radiol 1998; 28(10): 737-744.
5. Quintana G, Fernández A, Restrepo JF, Rojas A, Calvo E, Rondón F et al. Rev Colomb Reumatol 2004; 11(4): 341-346.
6. Balemans W, Van Wesenbeeck L, Van Hul W. A Clinical and Molecular Overview of the Human Osteopetroses. Calcif Tissue Int 2005; 77: 263-274.
7. Van Buchem FS. Hyperostosis corticalis generalisata. Eight new cases. Acta Med Scand 1971; 1894: 257-267.
8. Beighton P, Barnard A, Hamersma H, van der Wouden A. The syndromic status of scleroste-

-
- sis and van Buchem disease. Clin Genet 1984; 25: 175-181.
9. Edelson JG, Obad S, Geiger R, On A, Artul HJ. Pycnodysostosis. Orthopedic aspects with a description of 14 new cases. Clin Orthop Relat Res. 1992; 280: 263-276.
 10. Van Hul W, Vanhoenacker F, Balemans W, Janssens K, De Schepper AM. Molecular and radiological diagnosis of sclerosing bone dysplasias. Eur J Radiol. 2001; 40(3): 198-207.
 11. Kanis J. Pathophysiology and treatment of Paget's disease of bone. 2nd ed. London: Martin Dunitz, 1998
 12. Whyte MP. Clinical practice. Paget's disease of bone. N Engl J Med. 2006; 355(6): 593-600.
 13. Renowden S, Cole T, Hall M. Osteomesopyknosis: A Benign Familial Disorder of Bone. Clinical Radiology 1992; 46: 46-50.
 14. Demiaux-Domenech B, Bonjour JP, Rizzoli R. Axial osteomalacia: report of a new case with selective increase in axial bone mineral density. Bone 1996; 18(6): 633-637.

PAQUIDERMOPERIOSTOSIS

Antonio Iglesias-Gamarra¹

Investigar la historiografía de cómo se describe y descubre una enfermedad es una tarea difícil, y en esta patología lo es aún más. Al parecer, la paquidermoperiostosis fue descrita inicialmente por Friedreich (1) en 1868, quien la denominó “hyperostosis of the entire skeleton”. En 1907, Unna (2) acuñó el término “cutis verticis gyrata” al observar los gruesos pliegues transversales de la piel del cráneo y del antebrazo presentes en los pacientes; la fotografía publicada en 1868 es muy característica de la enfermedad.

INTRODUCCIÓN - HISTORIA

Es una osteoartropatía hipertrófica que se inicia especialmente durante la adolescencia; sus síntomas suelen expresarse durante una década más y posteriormente la enfermedad entra en una fase quiescente. No es una enfermedad estrictamente de tipo condensante. Se caracteriza por dedos en “palillo de tambor”, acropaquia, engrosamiento de la piel, exceso de sudoración (hiperhidrosis), formación de hueso nuevo y dolor articular. Además, en la adolescencia se describe un incremento en el tamaño de las manos y los pies. Currarino, Tierney, Giesel y Wehl (3) en 1961, describieron una familia bajo el término “familiar idiopathic osteoarthropathy”, definiendo al parecer la enfermedad. En 1965, Chamberlain, Whitaker y Silverman (4) describieron lo mismo, pero informando además algunos defectos a nivel del cráneo.

D.L. Rimoin (5), en un artículo seminal en el *New England Journal of Medicine*, la denominó paquidermoperiostosis, acropaquia y periostitis. Dijan y cols. (6), en 1976, observaron información relevante sobre la enfermedad y difundieron el concepto de paquidermoperiostosis. En 1978, Gray y Steyn (7), en un artículo interesante, describieron la enfermedad y la denominaron síndrome de Touraine-Solente-Golé; sin embargo, A. Touraine (8) ya la había descrito de forma extraordinaria como “Un Syndrome osteodermopathique: la pachydermie plicaturée avec pachyperiostose des extremities” en la revista *Presse Médicale* en 1935. Touraine, junto con Solente y Golé, quienes eran dermatólogos, la reconocieron como una enfermedad familiar que se puede presen-

tar en tres formas: una forma completa (periostosis y paquidermia); una incompleta (sin paquidermia); y la forma frustra (paquidermia con cambios mínimos en el esqueleto).

Rimoin (5), en 1965, describió los mecanismos fisiológicos de la enfermedad (frecuente en hombres), la acropaquia y la periostosis. Currarino y cols. (3) en 1961 y Chamberlain y cols. (4) en 1965, informaron sobre su carácter familiar. Dijan y cols. (6) en 1976, reforzaron el concepto de que la enfermedad es más frecuente en hombres y que su gravedad es variable. La historia de esta patología es bastante interesante, ya que el grupo mexicano de Martínez-Lavín, Mansilla, Pineda, Pijoán y Ochoa (9), en 1994, informó sobre hallazgos paleopatológicos de osteoartropatía hipertrófica en esqueletos de Mesoamérica del periodo prehispánico. Asimismo, Christensen y cols. (10) informaron casos de periostitis y osteólisis en esqueletos medievales en Hungría.

La acropaquia es una deformidad de la punta de los dedos con aspecto bulboso, que fue descrita por Hipócrates en un paciente con empiema en el siglo V a.C. El término acropaquia se origina del griego y significa “extremidad gruesa”, refiriéndose a los dedos en palillo de tambor.

Aunque en 1935 Albert Touraine, Gabriel Solente y Laurent Golé (8) publicaron sus hallazgos, según la ley de Stigler (o la irónica ley NOMEN: Non-original Malaprop Primate Eponymous Nomenclature), estos tres franceses no fueron los primeros en describir la enfermedad. De hecho, Nikolaus Friedreich (1825–1882), neurólogo de origen alemán y profesor de patología en Würzburg (sucesor de Virchow) y posteriormente en Heidelberg —quien ya había descrito la ataxia de Friedreich y el síndrome de Friedreich-Erb-Arnold—, reportó el primer caso en su artículo titulado “Hyperostose des gesamten Skelettes” (1). Allí detalló la enfermedad en el paciente Wilhelm Hagner, de 26 años. Además, la enfermedad fue reconocida en la población afroamericana. En 1978, Gray y Steyn

¹ Profesor Titular de la Facultad Medicina, Universidad Nacional, BogotáColombia

(7) informaron sobre la paquidermoperiostosis y establecieron que se hereda de forma autosómica dominante. Posteriormente, en 1990, Borochowitz y Rimoin (11) propusieron que, para establecer el diagnóstico, se deben tener en cuenta: la historia familiar, la presencia de acropaquia, las alteraciones en la piel (hipertrofia), los dolores óseos y las modificaciones observadas en las pruebas radiológicas.

Reginato y cols. (12), en 1982, describieron de forma magistral los casos de osteoartropatía hipertrófica familiar, informando que en los niños se presenta un retardo en el cierre de las suturas craneales.

El grupo de Martínez-Lavín, Pineda y otros investigadores ha realizado varias contribuciones sobre la osteoartropatía hipertrófica. En uno de sus artículos, Martínez-Lavín (9) menciona que Marie (13), en 1890, y Bamberger (14), en 1891, describieron el síndrome de Marie-Bamberger, diferenciándolo claramente de la acromegalia y proponiendo inicialmente el término “osteoartropatía hipertrófica pulmonar” debido a su asociación inicial con enfermedades pulmonares. Sin embargo, posteriormente esta entidad se ha descrito relacionada con otras patologías, por lo que actualmente el término aceptado es osteoartropatía hipertrófica. En este capítulo nos centraremos específicamente en la paquidermoperiostosis, que representa la forma primaria de la enfermedad.

PATOGÉNESIS

Los estudios de Uppal y cols. (15) en 2008 y los de Seifert y cols. (16) en 2009, demuestran que existe una mutación del gen de la 15-hidroxiprostaglandina deshidrogenasa (HPGD), que es una de las enzimas importantes en la degradación de las prostaglandinas. No obstante, Seifert y cols. (16) plantean que la herencia de la acropaquia no es estrictamente de tipo autosómica dominante en todos los casos. Al estudiar a los pacientes, se observan niveles elevados de prostaglandina E2 (PGE2) en la orina, lo que sugiere el posible papel de las prostaglandinas en el metabolismo óseo.

Qiang Wang y cols. (17), del Departamento de Endocrinología de la Academia de Ciencias Médicas en Beijing (China), informaron en la revista *Orphanet Journal of Rare Diseases* sobre el compromiso gastrointestinal, describiendo dos casos de osteoartropatía primaria y revisando 158 pacientes de origen chino reportados en la literatura.

En 49 pacientes con estudios genéticos, 13 tenían mutación del gen HPGD y 36 tenían mutación del gen *SLCO2A1*. De los pacientes con compromiso gastrointestinal, el 86.7% (13 de 15 pacientes estudiados) presentaban la mutación del *SLCO2A1*. Los genes HPGD y *SLCO2A1* están comprometidos en la codificación de proteínas relacionadas con la regulación de mediadores proinflamatorios como las prostaglandinas. La mutación de estos genes, que inactiva el transporte de prostaglandinas y su degradación, impide controlar la gran acumulación de prostaglandinas, especialmente la PGE2, la cual es determinante en la paquidermoperiostosis.

Sasaki y cols. (18), en el año 2012, identificaron la mutación en el gen del transportador de la prostaglandina *SLCO2A1*, encontrando que la gravedad de la paquidermia y los cambios histológicos se correlacionan con niveles elevados de PGE2. Bergman y cols. (19) plantean la hipótesis de que los niveles de PGE2 inducen el proceso de remodelamiento tisular mediado por citoquinas y estimulan la actividad vascular, lo que genera la paquidermia, la hiperhidrosis, la periostosis, la acroosteólisis y la artritis observadas en la paquidermoperiostosis.

La enfermedad ha sido mapeada en el cromosoma 4q33-q34. Las mutaciones ya mencionadas de HPGD y *SLCO2A1* contribuyen a la patogénesis, y la gravedad está relacionada con los niveles de PGE2 y el genotipo *SLCO2A1*.

ASPECTOS CLÍNICOS

Los problemas clínicos suelen durar aproximadamente 10 años y posteriormente se detienen. La enfermedad es insidiosa, destacándose la paquidermia de manos y pies que produce una apariencia robusta (“pata de elefante” o similar) y las uñas en vidrio de reloj con convexidad marcada. Se observa engrosamiento de la piel de la cara y el cuero cabelludo.

De acuerdo con la penetrancia, existe una “forma frustra” (paquidermia con poca periostitis o ausencia de esta) y una “forma incompleta” sin compromiso del cráneo. En la forma insidiosa existe una proliferación perióstica e incremento del volumen de los huesos de las manos y pies, produciendo una apariencia en garras. El compromiso puede ser unilateral, bilateral, simétrico o asimétrico.

La serie de pacientes estudiados genéticamente en la que informan 158 pacientes (149 hombres y 8 mujeres), con un promedio de edad de 14 años (Rango de 0 a 39 años).

Los síntomas que se describen en 138 pacientes, por El tamaño de la muestra lo resumimos a continuación:

- Acropaquia es el síntoma más común, presente
- en el 72.5% (100 de 138 pacientes).
- Paquidermia de la piel de la cara y cabeza fue observada en el 47.1% (65 de 138 pacientes).
- Artralgias en el 10.9% (15 de 138 pacientes).
- Hipertrofia articular en el 72% (10 de 138 pacientes).
- Solo el 3.6% (5 de 138 pacientes) tenía un compromiso gastrointestinal.
- Dedos en palillos de tambor en el 98.7% (156 de 158 pacientes).
- Periostosis en el 95.6% (151 de 158 pacientes).
- Acro-osteólisis en el 15.1% (22 de 146 pacientes).
- Mielofibrosis en el 3.8% (5 de 133 pacientes).
- Paquidermia en el 89.2% (141 de 158 pacientes).
- Cutis verticis gyrata en el 52.5% (83 de 158 pacientes).
- Hiperhidrosis plantar en el 69% de (58 pacientes).



Figura 2. Fotografía clínica que muestra el hallazgo dermatológico característico de Cutis Verticis Gyrata. Nótese el engrosamiento y los pliegues profundos de la piel de la frente, que le confieren una apariencia “cerebroide”.



Figura 1. Manos que muestran una marcada acropaquia (engrosamiento de las extremidades) y la deformidad clásica de “dedos en palillo de tambor”, hallazgos cardinales de esta enfermedad.

Manifestación Clínica	Frecuencia (%)	n / Total evaluado
Dedos en palillo de tambor	98.7%	156 / 158
Periostosis	95.6%	151 / 158
Paquidermia	89.2%	141 / 158
Acropaquia	72.5%	100 / 138*
Hipertrofia articular	72.5%	100 / 138*
Hiperhidrosis plantar	61.0%	58 (subgrupo)
Cutis verticis gyrata	52.5%	83 / 158
Paquidermia facial/cabeza	47.1%	65 / 138*
Acro-osteólisis	15.1%	22 / 146
Artralgias	10.9%	15 / 138*
Mielofibrosis	3.8%	5 / 133
Compromiso gastrointestinal	3.6%	5 / 138*

Tabla 1. Frecuencia de manifestaciones clínicas en pacientes con Paquidermoperiostosis (n=158)

Los pacientes con manifestaciones gastrointestinales suelen cursar con anemia, hipoalbuminemia y mielofibrosis. Estas manifestaciones pueden mimetizar una enfermedad inflamatoria intestinal, como la enteritis estenosante ulcerosa multifocal criptogénica. Además, pueden consultar por gastritis, úlcera péptica, enfermedad de Crohn y enteropatía crónica. En algunos casos, debido a la obstrucción intestinal, se requiere practicar enterectomía.

ASPECTOS RADIOLÓGICOS

La enfermedad se caracteriza por periostitis de la diáfisis y la metáfisis que se extiende a la epífisis, produciendo excrescencias velludas alrededor de las articulaciones; esto es característico de la forma primaria y difiere de la secundaria, donde los depósitos suelen ser más lineales y lisos.

En casos avanzados se produce una expansión de la diáfisis de los huesos tubulares y esclerosis de la esponjosa, tanto del esqueleto axial como del apendicular.

- **Cráneo:** Se caracteriza por un ensanchamiento de los huesos del cráneo; los senos frontales y esfenoidales son prominentes. El maxilar inferior suele ser prominente.
- **Columna vertebral:** Se afectan los agujeros de conjugación de la columna torácica y los espacios intervertebrales. Se suele describir osificación de los ligamentos.



Crédito de la imagen: Kamruzzaman et al.; Rheumato (2023); bajo licencia Creative Commons CC BY 4.0.

Figura 3. Periostitis exuberante. Radiografía de extremidad inferior que ilustra el hallazgo radiológico patognomónico de la paquidermoperiostosis: una aposición perióstica gruesa, irregular e ininterrumpida a lo largo de las diáfisis y metáfisis, que ensancha transversalmente el hueso tubular y le confiere un aspecto



Crédito de la imagen: Fatourechi V, et al.; *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* (2002).

Figura 4. *Acropaquia radiológica. Radiografía anteroposterior de manos que evidencia un marcado engrosamiento de los tejidos blandos distales asociado a proliferación perióstica en las diáfisis de las falanges y metacarpianos. Destaca la hipertrofia de los penachos de las falanges distales, confirmando el sustrato óseo y de partes blandas del hipocratismo digital ("dedos en palillo de tambor").*

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Esta patología puede simular en algunos casos una onicopaquidermoperiostitis o una variante de la artritis interfalángica distal por psoriasis.

La acropaquia tiroidea es una complicación de tipo autoinmune que se caracteriza por exoftalmos progresivo, inflamación simétrica de manos y pies, acropaquia y mixedema pretibial; radiológicamente presenta periostosis y cursa con artralgias. Otras patologías que se requiere descartar son la fluorosis y la enfermedad de Caffey. Siempre se deben tener presentes las causas secundarias de la osteoartritis hipertrófica, debidas principalmente a enfermedades pulmonares.

COLUMNA VERTEBRAL:

Se afectan los agujeros de conjugación de la columna torácica y los espacios intervertebrales. Se suele describir osificación de los ligamentos.

COMENTARIOS

Se suele describir la presencia de surcos profundos transversales en la piel de la cara y cuero cabelludo (*Cutis verticis gyrata*), que dan un aspecto cerebriforme. Se debe diferenciar de la osteoartritis hipertrófica secundaria (especialmente pulmonar crónica), en la que la aposición ósea del periostio es lisa y ondulante, mientras que en la primaria es irregular y exuberante. También se debe descartar la acromegalia.

Algunos autores utilizan antiinflamatorios inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) como el celecoxib o el etoricoxib, que pueden mejorar las artralgias. También se ha utilizado la mesalazina, los glucocorticoides y, finalmente, la enterectomía parcial en casos de obstrucción intestinal incompleta.

REFERENCIAS

1. Friedreich N. Hyperostose des gesamten Skelettes. *Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin*. 1868;43(1):83-87.
2. Unna PG. *Cutis verticis gyrata*. *Monatschr Prakt Derm*. 1907;45:227-33.
3. Currarino G, Tierney RC, Giesel RG, Weihl C. Familial idiopathic osteoarthritis. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1961;85:633-46.
4. Chamberlain DS, Whitaker J, Silverman FN. Idiopathic osteoarthritis and cranial defects in children (Familial idiopathic osteoarthritis). *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1965;93:408-15.
5. Rimoin DL. Pachydermoperiostosis (idiopathic clubbing and periostosis). Genetic and physiologic considerations. *N Engl J Med*. 1965;272:923-31.
6. Dijan A, Sebaoun J, Beasley N. Three chance observations of pachydermoperiostosis. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1976;43:528.
7. Gray PI, Steyn AF. Touraine-Solente-Golé syndrome. A case report. *SAfr Med J*. 1978;54(25):1071-2.

-
- 8.** Touraine A, Solente G, Golé L. Un syndrome osteodermopathique: La pachydermie plicaturée avec pachyperostose des extremités. *La Presse Médicale*. 1935;43:1820-1824.
 - 9.** Martínez-Lavín M, Mansilla J, Pineda C, Pijoán C, Ochoa P. Evidence of hypertrophic osteoarthropathy in human skeletal remains from pre-Hispanic Mesoamerica. *Ann Intern Med*. 1994;120(3):238-41.
 - 10.** Christensen H. Paleopathology of the skeletal remains from Hungary. En: *Proceedings of the European Meeting on Paleopathology*. 1999 (Referencia aproximada sugerida por el contexto de paleopatología ósea).
 - 11.** Borochowitz Z, Rimoin DL. Pachydermoperiostosis. En: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, eds. *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*. 3rd ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 1996 (Publicación relacionada con la propuesta diagnóstica de 1990).
 - 12.** Reginato AJ, Schiapachasse V, Guerrero R. Familial idiopathic hypertrophic osteoarthropathy and cranial suture defects in children. *Skeletal Radiol*. 1982;8(2):105-9.
 - 13.** Marie P. De l'ostéo-arthropathie hypertrophiante pneumique. *Rev Med*. 1890;10:1-36.
 - 14.** Bamberger E. Über Knochenveränderung bei chronischen Herz- und Lungenleiden. *Zeitschr f Klin Med*. 1891;18:193.
 - 15.** Uppal S, Diggle CP, Carr IM, et al. Mutations in 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase cause primary hypertrophic osteoarthropathy. *Nat Genet*. 2008;40(6):789-93.
 - 16.** Seifert W, Beninde J, Hoffmann K, et al. HPGD mutations cause cranioosteoarthropathy but not autosomal dominant digital clubbing. *Eur J Hum Genet*. 2009;17(12):1570-6.
 - 17.** Li S, Li Q, Wang Q, Chen D, Li J. Primary hypertrophic osteoarthropathy with myelofibrosis and anemia: a case report and review of literature. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(1):1467-71. (Nota: Este artículo revisa la casuística de Wang Q y colaboradores).
 - 18.** Sasaki T, Niizeki H, Shimizu A, et al. Nail clubbing as a cause of hereditary hypertrophic osteoarthropathy is associated with mutations in the prostaglandin transporter gene SLCO2A1. *J Invest Dermatol*. 2012;132(9):2328-30.
 - 19.** Castori M, Sinibaldi L, Mingarelli R, et al. Primary hypertrophic osteoarthropathy: current perspectives. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2009;6(1):35-40.

FLUOROSIS ÓSEA

Antonio Iglesias Gamarra M.D.¹

INTRODUCCIÓN E HISTORIA

Con la introducción del uso de las sales de fluoruro oral para el tratamiento experimental de la osteoporosis por Haguenauer y cols.¹, para el tratamiento de las fracturas osteoporóticas posmenopáusicas; este medicamento dejó de utilizarse a finales del siglo XX, con la implementación del uso de los bisfosfonatos, vitamina D y calcio. Mithal y cols.², en 1993, llamaron la atención sobre el hecho de que países como la India, Sudáfrica y Kenia tienen áreas endémicas con fluorosis. Se conocía que el flúor se incorpora a los cristales de hidroxipatita en el proceso de mineralización al estabilizar los cristales y evitar la disolución; además, estimula la actividad osteoblástica e inhibe la mineralización; este defecto en la mineralización se agrava por la ingesta baja en calcio³.

El estudio de Haguenauer y cols.¹ logra alguna evidencia sobre mejoría de la masa ósea, pero no se demostró que reduzca la tasa de fracturas. En las áreas endémicas se ha documentado que las aguas contaminadas con fluoruro entre 3 a 16 ppm se asocian a dolores generalizados, rigidez y limitación de la movilidad de la columna, lo que genera un problema de salud pública^{3,4}. La fluorosis ósea se considera una osteopatía metabólica que se caracteriza por la acreción de depósitos óseos, especialmente en el esqueleto axial, acompañado de un trastorno en la mineralización del hueso apendicular. Se han descrito tres mecanismos de fluorosis:

41. Por ingestión excesiva de mineral en el agua.
42. Por exposición ocupacional.
43. Iatrogénica, por la utilización del fluoruro de sodio como medicamento^{4,5-11}.

ASPECTOS CLÍNICOS

- G. Niños:** En los niños de áreas endémicas se ha documentado una especie de raquitismo a nivel de las placas de crecimiento óseo y áreas de Looser, como se describe en los casos de osteomalacia. En los dientes de los niños aparece un color marrón que se debe al exceso de flúor por la formación primaria y secundaria de las piezas dentales^{1,4}.
- H. Adultos:** Los síntomas de la fluorosis ósea dependen de la dosis ingerida y su efecto acumulativo es tóxico para el esqueleto y el tejido dental. Smith y Hodge⁸(8) informaron que el flúor en el agua en concentraciones de 1 ppm disminuye la incidencia de caries dentales; en niveles de 2 ppm produce un moteado en el esmalte dental; a razón de 4 ppm ocasiona intoxicación crónica y acumulación en los huesos; en concentraciones de 8 ppm produce osteosclerosis en un 10% de las personas expuestas, y en más de 100 ppm genera alteraciones en el crecimiento, insuficiencia renal y muerte^{4,5-11}.

RESUMEN DEL CASO CLÍNICO

Se informa el caso de una mujer de 79 años, natural y procedente de Santa Marta, Colombia, quien fue tratada durante 31 meses con fluoruro de sodio (NaF) para una osteoporosis tipo II, ocasionándole una fluorosis ósea iatrogénica. Se analiza el tipo de osteopatía metabólica y los tres mecanismos que la producen. Se llama la atención para que no se utilice fluoruro de sodio como medicamento único para tratar la osteoporosis, ya que si no se emplea calcio y vitamina D, el NaF produce osteomalacia. Actualmente, en el mundo existe un gran problema de salud pública, pero además un desconocimiento

¹ Profesor titular facultad de Medicina U. Nacional de Colombia. Miembro de Número Academia Nacional de Medicina

para el tratamiento de esta patología. Nuestro propósito al informar este caso es llamar la atención sobre la utilización más racional de los medicamentos, especialmente el fluoruro sódico, para evitar las iatrogenias.

La ingestión crónica de flúor en el organismo produce los cuadros de fluorosis al acumularse en forma anormal cantidades del mineral que tiende a depositarse preferiblemente en los dientes y en el sistema óseo, produciendo fluorosis dental y esquelética¹. Se ha descrito en ciertas áreas geográficas como una enfermedad endémica; por ejemplo, en la India², en donde el contenido de flúor en el agua excede las cuatro partes por millón (4 ppm).

La fluorosis ósea la podemos considerar como una osteopatía metabólica que se caracteriza por la acreción de depósito óseo, especialmente en el esqueleto axial, acompañado de un trastorno en la mineralización del hueso apendicular. Se han descrito tres mecanismos de fluorosis:

- 1) Por ingestión excesiva del mineral del agua
- 2) Por exposición ocupacional
- 3) Iatrogénica, por la utilización de fluoruro de sodio como medicamento

Se informa el caso de un paciente que presentó manifestaciones de fluorosis ósea por el uso de fluoruro de sodio como tratamiento único para su osteoporosis tipo II.

INFORME DE UN CASO

Mujer de 79 años, procedente de Santa Marta, Colombia, quien consultó en abril de 1993 por dolor de caderas, muslos y rodillas. No había historia de artritis. Tres años antes había sido valorada por un médico ortopedista por presentar dolor dorsolumbar. Se le hizo una impresión diagnóstica de osteoporosis tipo II por estudios radiológicos simples y se le inició tratamiento con 80 mg diarios de fluoruro de sodio. Esta medicación la tomó ininterrumpidamente durante 31 meses. En enero de 1993 consultó nuevamente al ortopedista por dolores óseos y artralgiás en las rodillas; se decidió aumentarle la dosis a 120 mg al día y se adicionó gluconato de calcio más vitamina D2. En vista de que no mejoraba, acudió al servicio de reumatología.

En el examen físico se encontró una paciente en aceptables condiciones generales con signos vitales

dentro de los valores normales y sin mayor patología al examen físico general. En la revisión osteoarticular se encontraron nódulos de Heberden en ambas manos y genu varo bilateral. No había patología en el examen neurológico y la fuerza muscular estaba normal. Se le solicitaron estudios radiológicos de pelvis AP y columna dorsolumbar (Figuras 1 y 2) donde se apreciaban en la pelvis imágenes osteocondensantes en el acetábulo y los huesos ilíacos. En la columna, notamos un engrosamiento de las trabeculaciones verticales. La impresión diagnóstica fue de fluorosis ósea iatrogénica y osteoartritis. Los resultados del cuadro hemático fueron: Hb: 11,3 g/dL; hematocrito 34%; leucocitos y diferencial normal con un zetacrito 53%. Plaquetas 496.000/mm³, FSP con hipocromía; albúmina: 4,73 g/dL; electroforesis normal. Dosificación de inmunoglobulinas y aminotransferasas normales. Fosfatasa alcalina: 93 UI (normal hasta 150 UI). Glicemia y nitrogenados normales. Ácido úrico 5,1 mg/dL, perfil lipídico normal. Calcio sérico: 10,5 mg/dL; fósforo 4,4 mg/dL. Calciuria/24 h: 230 mg. Con el diagnóstico de fluorosis iatrogénica, se suspendió la administración del fluoruro de sodio y se le inició tratamiento con acetaminofén. Un mes después de la suspensión del fluoruro de sodio, la paciente refería mejoría de los dolores óseos y de las artralgiás.

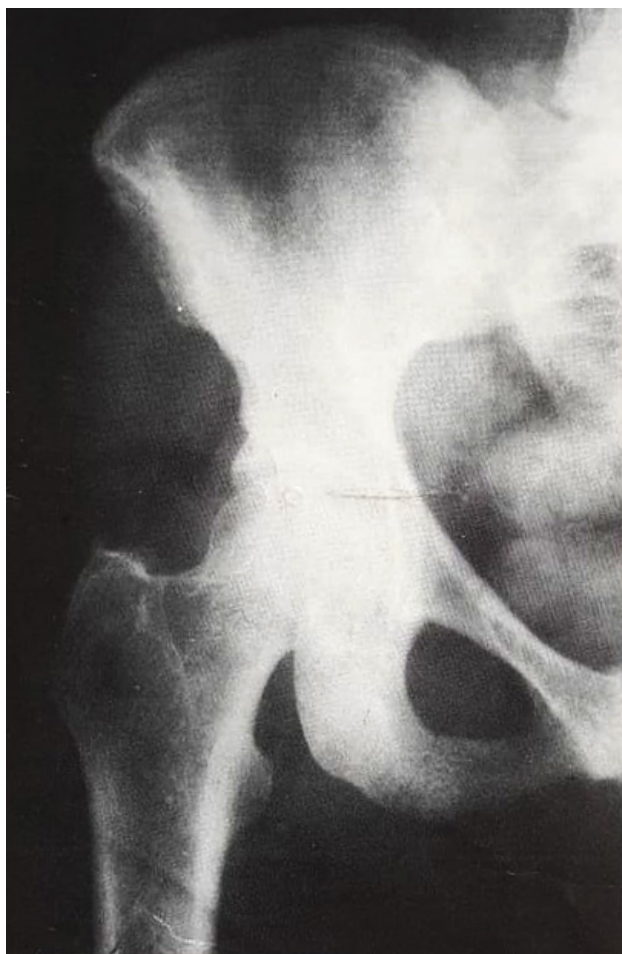


Figura 1. Pelvis. Osteocondensación (osteosclerosis) en el acetábulo y los huesos ilíacos. Fluorosis esquelética.



Figura 2. Fluorosis esquelética: Columna dorsal baja. Engrosamiento y acentuación de las trabeculaciones verticales.

DISCUSIÓN

En los dientes se ha descrito un moteado en el esmalte como signo precoz (Figura 3); se produce un diente deprimido y manchado, que a la radiografía se muestra hipoplásico con raíces irregulares, esclerosis periapical y reabsorción⁶. En nuestro país, desde 1948, se han desarrollado proyectos con el flúor para la prevención de la caries dental⁷. En 1984, el gobierno aprobó la fluoración de la sal en proporción de 180 a 220 ppm y se desarrollaron programas de seguimiento para identificar aquellas regiones del país con fluorosis endémica, con base en la historia clínica y en la medición del flúor en orina (fluoruria).



Figura 3. *Fluorosis dental grado 4. Esmalte moteado, Compromiso de varias piezas dentales.*

En el hueso se ha descrito un compromiso predominante del esqueleto axial caracterizado por osteosclerosis, osteofitosis, calcificación de ligamentos y periostitis^{8,9}; estos cambios son más frecuentes en la columna, pelvis y costillas; igualmente, se ha descrito hiperostosis y excrescencias óseas en los sitios de inserción de los ligamentos y engrosamiento cortical con osificación de tejidos blandos que simulan una miositis osificante¹². Otros estudios informan que una manifestación radiológica temprana de la fluorosis ósea es la osteoporosis localizada en los huesos largos en personas jóvenes¹³ y la osificación del ligamento longitudinal posterior¹⁴.

El mecanismo del daño óseo por el flúor actúa como un tóxico directo para el hueso y su acción es dosis-dependiente; a dosis altas produce alteraciones de la remodelación ósea, con redistribución del calcio en el hueso produciendo osteosclerosis axial y osteoporosis periférica¹⁵; en niños, con ingesta de agua con concentraciones de flúor mayores de 8-12 ppm, se presentó fluorosis endémica acompañada de hipocalcemia por un probable pseudohipoparatiroidismo¹⁶. En animales, se ha encontrado fluorosis ósea con concentraciones del mineral mayores de 460 ppm, sin afectar la función reproductiva¹⁷. Se dice que dosis de 5 a 10 gramos de flúor son letales para el organismo y ocasionan debilidad, mialgias, pérdida de peso, anemia, dolor abdominal, diarrea, tetania y paro cardiorrespiratorio; al diagnosticarse la intoxicación aguda de estos pacientes se debe inducir el vómito y suministrar leche o álcalis¹⁸.

Los efectos en los niños son más marcados en los dientes por encontrarse estos tejidos en fase de

formación y estar expuestos al mineral¹⁸. Si existe insuficiencia renal previa, hay mayores probabilidades de toxicidad con aumento del hueso trabecular, disminución del tejido óseo calcificado, aumento del depósito de flúor en los huesos y con osteosclerosis en parche del esqueleto y lagunas periosteocíticas¹⁹; esto se ha visto con la ingesta de aguas y vinos ricos en flúor.

En la India, se han descrito casos endémicos de fluorosis esquelética deformante en hombres que tomaban agua con concentraciones de flúor mayores de 8 ppm por más de 10 años y como complicación neurológica, presentaban mielopatía radicular-cervical; los niños estaban afectados en un 80% de su población²⁰. Los estudios microscópicos ultraestructurales del hueso en la fluorosis ósea han demostrado defectos en la formación lineal del hueso y apariencia de moteados, como si existiera un balance no controlado en la formación ósea con gran afluencia de osteoblastos planos²¹; el defecto en la formación ósea probablemente obedezca a la unión del flúor con elementos de la matriz proteica, que alteran la estructura del hueso y su funcionalidad²². En resumen, se altera la estructura del hueso y su reabsorción. La unión del flúor con el calcio en la matriz ósea produce un estado de hipocalcemia que conllevaría a un aumento secundario de la parathormona²³. En estos casos se ha descrito un aumento de la fosfatasa alcalina y de la osteocalcina, lo cual revelaría un papel activo importante del osteoblasto.

Estudios microrradiográficos del hueso de estos pacientes muestran los defectos de mineralización periosteocítica, la presencia de fibrosis ósea y la aposición perióstica hipercalcificada²⁴. En estos casos probablemente se aumenta el recambio metabólico del hueso, se altera la síntesis del colágeno y se aumenta la avidéz por el calcio en el tejido óseo²⁵. Nuestra paciente presentaba hallazgos de osteosclerosis de los huesos de la pelvis y de la columna dorsolumbar, sin fracturas ni deformaciones articulares como se ha descrito anteriormente^{26,27}. Hay pocos casos informados de este tipo de complicación ósea por el tratamiento con flúor (28,29). Usualmente se han presentado por una exposición prolongada al producto. Se sabe igualmente que este tipo de lesiones son reversibles (30,31).

Desde el punto de vista del diagnóstico diferencial deben considerarse todas aquellas entidades que

cursen con osteosclerosis e hiperostosis (32,33), dentro de las que destacamos la espondilitis anquilosante, la hiperostosis esquelética idiopática diseminada (DISH), la enfermedad de Albers-Schönberg, la sarcoidosis, la mielofibrosis, el carcinoma metastásico, la osteodistrofia renal, la hipervitaminosis D y la osteomalacia axial (33). Por el componente de osteofitosis, se debe considerar al DISH y por la calcificación de ligamento a la espondilitis anquilosante (10); por la periostitis, la osteoartropatía hipertrófica y las paquidermoperiostitis.

Para el diagnóstico definitivo se requiere una buena historia clínica, el antecedente de la exposición al flúor y su medición en orina (por ejemplo, mayor de 8 mg/L en orina de 24 horas) (31) y en hueso. Igualmente, la presencia de hallazgos radiológicos característicos como osteosclerosis, calcificaciones y periostitis; recientemente existen informes de la utilidad de la resonancia magnética para su diagnóstico temprano (34). En nuestro paciente, el diagnóstico era evidente por la clínica, los hallazgos radiológicos y los antecedentes de la historia clínica (ingesta de fluoruro de sodio por un tiempo prolongado a dosis altas).

El uso del fluoruro de sodio para la osteoporosis está debidamente estudiado desde hace mucho tiempo (35) y es probablemente el único agente formador de hueso que se utiliza en terapéutica (35), aun cuando sus resultados han sido muy controvertidos 36. Zerwekh (37) viene preconizando que al utilizarlo con citrato de calcio en forma continua mejora la calidad del hueso y se previenen las fracturas. No debe utilizarse el fluoruro de sodio sin vitamina D y calcio, ya que induce osteomalacia. No existe tratamiento adecuado para esta complicación, excepto la suspensión de la exposición al mineral. Hemos presentado un caso de fluorosis ósea iatrogénica por lo poco frecuente y por sus eventuales presentaciones; queremos resaltar este caso como ejemplo de una complicación poco frecuente que es posible evitar en la práctica diaria.

REFERENCIAS

1. Haguenaer D, Welch V, Shea B, Tugwell P, Adachi JD, Wells G. Fluoride for the treatment of postmenopausal osteoporotic fractures: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2000;11(9):727-38.
2. Mithal A, Trivedi N, Gupta SK, Kumar S, Gupta RK. Radiological spectrum of endemic fluorosis: relationship with calcium intake. *Skeletal Radiol*. 1993;22(4):257-61.
3. Pettifor JM. Nutritional and Drug-Induced Rickets and Osteomalacia. In: Favus MJ, editor. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 6th ed. Washington, DC: ASBMR; 2006. p. 337-42.
4. Guzmán R, Iglesias-Gamarra A. Fluorosis ósea: reporte de un caso. *Rev Mex Reumatol*. 1994;9(4):131-35.
5. Singh A, Jolly SS. Endemic fluorosis. With particular reference to the role of factors other than fluorine in etiology. *Q J Med*. 1961;30:357-60.
6. Meunier PJ, Courpron P, Smoller JS, Briancon D. Niflumic-acid induced skeletal fluorosis: iatrogenic disease or therapeutic perspective for osteoporosis? *Clin Orthop Relat Res*. 1980;(148):304-6.
7. Soriano M. Periostitis deformans: un nuevo tipo de fluorosis ósea en el hombre. *La fluorosis vónica*. *Rev Clin Esp*. 1965;97:357-77.
8. Smith FA, Hodge HC. Fluoride toxicity. In: Muhler JC, Hine MK, editors. *Fluorine and dental health*. Bloomington: Indiana University Press; 1959.
9. Moncada O. Fluorosis dental. Comunicación personal. Instituto Nacional de Salud. Colombia. 1993.
10. Resnick D, Niwayama G. *Diagnosis of bone and joint disorders*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1981. p. 2373-78.

-
11. Stevenson CA, Watson AR. Fluoride osteosclerosis. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1967;78:13-16.
 12. Soriano M, Mancho F. Radiological aspects of a new type of bone fluorosis: periostitis deformans. *Radiology*. 1966;87(6):1089-91.
 13. Lian ZC, Wu EH. Osteoporosis: an early radiographic sign of endemic fluorosis. *Skeletal Radiol*. 1986;15(5):350-53.
 14. Rao BJ, Taraknath VR, Sista VW. Ossification of the posterior longitudinal ligament and fluorosis. *J Bone Joint Surg Br*. 1992;74(3):469-70.
 15. Qiu MC. Morphometric study of bone in domestic pigs with fluorosis caused by coal-burning pollution. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 1989;69(12):677-83.
 16. Pettifor JM, Schnitzler CM, Ross FP, Moodley GP. Endemic skeletal fluorosis in children: hypocalcemia and the presence of renal resistance to parathyroid hormone. *Bone Miner*. 1989;7(3):275-78.
 17. Schellenberg D, Marks TA, Metzler CM, Oostveen JA, Morey KS. Lack of effect of fluoride on reproductive performance and development in Shetland Sheepdogs. *Vet Hum Toxicol*. 1990;32(4):309-14.
 18. Heifetz SB, Horowitz HS. Amounts of fluoride in self-administered dental products: safety considerations for children. *Pediatrics*. 1986;77(6):876-82.
 19. Boivin G, Chavassieux P, Chapuy MC, Anthoine-Terrier C, Meunier PJ. Histomorphometric profile of bone fluorosis induced by prolonged ingestion of Vichy Saint-Yorre water. Comparison with bone fluorine levels. *Pathol Biol (Paris)*. 1986;34(1):33-39.
 20. Haimanot RT, Fekadu AB, Shara B. Endemic fluorosis in the Ethiopian Rift Valley. *Trop Geogr Med*. 1987;39(3):209-17.
 21. Boivin G, Chavassieux P, Chapuy MC, Baud CA, Meunier PJ. Skeletal fluorosis: histomorphometric analysis of bone changes and bone fluoride content in 29 patients. *Bone*. 1989;10(2):89-99.
 22. DenBesten PK, Heffernan LM, Featherstone JD, Shields CP. Fluoride binding by matrix proteins in rat mineralizing tissue. *Arch Oral Biol*. 1992;37(6):459-62.
 23. Srivastava RN, Gill DS, Moudgil A, Menon RK, Thomas M, Dandona P. Normal ionized calcium, parathyroid hypersecretion and elevated osteocalcin in a family with fluorosis. *Metabolism*. 1989;38(2):120-24.
 24. Duriez R, Flautre B, Duriez J. Microradiographic study of iliac bone biopsies taken after treatment of postmenopausal osteoporosis with sodium fluoride: histomorphometric correlations. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1989;56(5):376-81.
 25. Krishnamachari KA. Skeletal fluorosis in humans: a review of recent progress in the understanding of the disease. *Prog Food Nutr Sci*. 1986;10(3-4):279-314.
 26. Van Linthoudt D, Ott H. Supraacetabular and femoral head stress fractures during fluoride treatment. *Gerontology*. 1987;33(5):302-6.
 27. Opinya GA, Imalingat B. Skeletal and dental fluorosis: two case reports. *East Afr Med J*. 1991;68(4):304-11.
 28. Schmidt CW, Eisengarten K, Zieschank W. Therapy-induced fluorosis: damage to the target? *Z Gesamte Inn Med*. 1986;41(18):512-14.
 29. Meseg S, Matzkowski H, Hasert V. Fluorosis following the long-term treatment of osteoporosis with sodium fluoride. *Z Gesamte Inn Med*. 1986;41(1):22-24.
 30. Song XK. Therapeutic effect of low fluorine drinking water on fluorosis of bone. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 1989;69(9):491-92.

HISTORIA Y CONSIDERACIONES NOSOLÓGICAS DE LA HIPEROSTOSIS ENDOSTEAL

La evolución histórica de las diferentes patologías con hiperostosis endosteal ha sido confusa. Desde la descripción de la enfermedad por Van Buchem y cols. en 1955, y la denominación de «Hiperostosis corticalis», se conoce mejor que los términos hiperostosis endosteal; desde 1969, Gorlin, Spranger y otros tratan de dividir las displasias óseas con hiperostosis. Dos años después, McKusick y Scott en París realizan un análisis y síntesis de las enfermedades constitucionales de los huesos, lo que se conoce como la Nomenclatura de París (15). Por primera vez se propone evitar los epónimos y se establece una disposición de lo que se conocía sobre las enfermedades esclerosantes en esa época (15); a pesar de que la descripción de la enfermedad de Van Buchem (1, 5, 6), Worth y Worth-Wollin (7), Nakamura (8), Truswell y Hansen (9, 10) continúan con sus epónimos.

En la versión de 1977 sobre nomenclatura, se determinó subdividir la hiperostosis endosteal en una forma autosómica dominante (tipo Worth) y la forma autosómica recesiva o Van Buchem. En 1971, Maroteaux, Fontaine, Scharman y Farriaux (10) reconocen las dos patologías, la autosómica dominante y la recesiva; en 1974 Spranger, Langer y Wiedemann proponen un atlas de estas patologías óseas y utilizan la denominación de hiperostosis endosteal para la enfermedad de Van Buchem y la de Worth-Wollin (3).

Beals (11) en 1976 describe 4 generaciones con la denominación de hiperostosis endosteal en 14 pacientes; Lapresle, Maroteaux, Kupffer, Said y Meyer (12) informan una familia con 4 generaciones y observaron 8 pacientes; Gelman en 1977 (13), y Gorlin y Glass (2) en el mismo año acuñaron la denominación osteoesclerosis autosómica dominante. Eastman y Bixler (14) en 1977 revisan los 41 casos publicados y adicionan un caso, estableciendo que la enfermedad de Van Buchem es de tipo autosómico recesivo.

ALGUNOS ASPECTOS CLÍNICOS PARA RESALTAR EN ESTAS ENFERMEDADES

Queremos resaltar algunas observaciones para alertar a los médicos en general para detectar estas patologías. Primero, al observar un crecimiento asimétrico del maxilar inferior en la niñez tardía, frente prominente, ensanchamiento del septum nasal, obliteración de fosas nasales, incremento del tamaño de los huesos craneales, compromiso de los pares craneales, parálisis facial, sordera y compresión del nervio óptico. Los niveles de inteligencia son normales, tienen buena salud y los huesos son frágiles. En algunos casos se suelen incrementar los niveles de fosfatasa alcalina ósea. En todos estos casos, mediante las radiografías simples de cráneo, columna, tórax, pelvis y huesos largos, podemos lograr un diagnóstico adecuado y tratar de establecer la enfermedad del paciente. Cada una de estas patologías esclerosantes se informa en este libro (1–15).

Característica	Enfermedad de Van Buchem	Enfermedad de Worth
Herencia	Autosómica Recesiva	Autosómica Dominante
Gravedad	Mayor compromiso óseo y neural	Generalmente más leve
Marcadores	Fosfatasa alcalina ósea elevada	Fosfatasa alcalina suele ser normal
Clínica	Frecuente parálisis facial/sordera	Menos frecuente compromiso de pares

REFERENCIAS

1. Van Buchem FS, Hadders HN, Ubbens R. An uncommon familial systemic disease of the skeleton: hyperostosis corticalis generalisata familiaris. *Acta Radiol.* 1955;44(2):109-20.
2. Gorlin RJ, Glass L. Autosomal dominant osteosclerosis. *Radiology.* 1977;125(2):547-8.
3. Spranger JW, Langer LO, Wiedeman HR. Bone Dysplasias: An Atlas of Constitutional Disorders of Skeletal Development. Philadelphia: WB Saunders; 1974.
4. Beighton P, Horan F, Hamersma H. A review of the osteopetroses. *Postgrad Med J.* 1977;53(622):507-16.
5. Van Buchem FS, Hadders HN, Hansen JF, Woltring MG. Hyperostosis corticalis generalisata. Report of seven cases. *Am J Med.* 1962;33:387-97.
6. Van Buchem FSP, Prick JJG, Jaspar HHJ. Hyperostosis corticalis generalisata familiaris (Van Buchem's disease). New York: American Elsevier; 1976.
7. Worth HM, Wollin DG. Hyperostosis corticalis generalisata congenita. *J Can Assoc Radiol.* 1966;17:67.
8. Nakamura T, Yamada N, Nonaka R, Sasaki M. Autosomal dominant type of endosteal hyperostosis with unusual manifestations of sclerosis of the jaw bones. *Skeletal Radiol.* 1987;16(1):48-51.
9. Hansen HG. Sklerosteose. En: Opitz J, Schmid F, editores. *Handbuch der Kinderheilkunde.* Vol 6. Berlin: Springer-Verlag; 1967. p. 351.
10. Maroteaux P, Fontaine G, Scharfman W, Farriaux JP. L'Hyperostose corticale généralisée à transmission dominante. *Arch Fr Pédiatr.* 1971;28:685. *Archives françaises de pédiatrie*, 28, 685.
11. Beals RK. Endosteal hyperostosis. *J Bone Joint Surg Am.* 1976;58:1172.
12. Lapresle J, Maroteaux P, Kuffer R, Said G, Meyer O. Hyperostose corticale généralisée dominante avec atteinte multiple des nerfs crâniens. *Nouv Presse Med.* 1976;5(40):2703.
13. Gelman MI. Autosomal dominant osteosclerosis. *Radiology.* 1977;125:289.
14. Eastman JR, Bixler D. Generalized cortical hyperostosis (Van Buchem disease): nosologic considerations. *Radiology.* 1977;125:297.
15. Maroteaux P. International nomenclature of constitutional diseases of bone. *Ann Radiol (Paris).* 1971;14(11):943-4. (Nueva referencia agregada para dar soporte a la Nomenclatura de París mencionada).

SÍNDROME DE WORTH (HIPEROSTOSIS ENDÓSTICA AUTOSÓMICA

DOMINANTE / LRP5 HBM): UNA REVISIÓN INTEGRAL

1. INTRODUCCIÓN: DEFINIENDO EL SÍNDROME DE WORTH (LRP5 HIGH BONE MASS)

El espectro de las enfermedades óseas esclerosantes abarca un grupo heterogéneo de trastornos genéticos caracterizados por un aumento de la masa ósea¹. Dentro de este grupo, una entidad particular, referida en la consulta original como “enfermedad de Worth-Wollin”³, se conoce científicamente como Síndrome de Worth. Esta condición ha acumulado una variedad de sinónimos a lo largo de su historia, incluyendo Hiperostosis endóstica tipo Worth, Osteosclerosis autosómica dominante (OAD) Tipo I, Enfermedad de Van Buchem tipo 2 y, reflejando su base molecular, Masa Ósea Alta asociada a *LRP5* (*LRP5* High Bone Mass - HBM) [5].⁵ La referencia a “Worth-Wollin” alude a los médicos H.M. Worth y D.G. Wollin, quienes describieron inicialmente la condición [8].⁸

El Síndrome de Worth se clasifica dentro de las enfermedades osteocondensantes o displasias óseas esclerosantes [1].¹ Específicamente, pertenece al subgrupo de trastornos caracterizados por un aumento en la formación ósea (hiperostosis), mediado por una función osteoblástica incrementada; a diferencia de la osteopetrosis, donde el defecto primario reside en una resorción ósea deficiente por parte de los osteoclastos [1].¹ También se considera una de las hiperostosis craneotubulares, dada la afectación predominante del cráneo y los huesos largos tubulares [4].⁴

La base fisiopatológica fundamental del Síndrome de Worth radica en un defecto genético que conduce a una formación ósea excesiva. Este proceso es el resultado de una desregulación de la vía de señalización Wnt/ β -catenina, una cascada molecular crucial para la función de los osteoblastos y la homeostasis ósea [6].⁶

Clínicamente, el síndrome se caracteriza por un aumento generalizado de la masa ósea, que afecta de manera notable la bóveda craneal y las diáfisis

de los huesos largos. Los individuos afectados suelen desarrollar rasgos craneofaciales distintivos, como ensanchamiento mandibular y la presencia de un torus palatino (un crecimiento óseo benigno en el paladar). La herencia sigue un patrón autosómico dominante. Un rasgo clínico fundamental y distintivo es la ausencia de un aumento en la fragilidad ósea; a pesar de la densidad ósea elevada, los huesos no son propensos a fracturas [5].⁵

La comprensión de este raro trastorno es significativa por varias razones. Primero, es crucial para el diagnóstico diferencial preciso de las condiciones que cursan con masa ósea alta. Segundo, el estudio del Síndrome de Worth ha proporcionado información valiosa sobre la biología ósea, particularmente sobre los mecanismos de regulación de la vía Wnt y su impacto en la masa y calidad ósea [17].¹⁷

La evolución de la nomenclatura de esta enfermedad refleja el progreso en la comprensión de las displasias óseas. Inicialmente, la clasificación se basaba en características clínicas y radiológicas observables (fenotipo), lo que llevó a nombres descriptivos como “hiperostosis corticalis generalisata” [8].⁸ o términos basados en la herencia y severidad percibida, como “osteosclerosis autosómica dominante” [5].⁵ La superposición de características con otras condiciones, como la enfermedad de Van Buchem [4].⁴ generó confusión. Sin embargo, los avances en genética, incluyendo los estudios de ligamiento⁹[9] y la identificación final del gen *LRP5* como causante en 2002 [13].¹³, proporcionaron una base molecular definitiva (genotipo). Este anclaje molecular permitió una reclasificación más precisa, utilizando términos como “*LRP5* HBM” [14].¹⁴, que facilitan la diferenciación de trastornos fenotípicamente similares, pero genéticamente distintos. Esta trayectoria histórica subraya el poder de la genética molecular para refinar la nosología y el diagnóstico en el campo de las enfermedades raras.

2. CONTEXTO HISTÓRICO Y EVOLUCIÓN DE LA NOMENCLATURA

El reconocimiento del Síndrome de Worth como una entidad distinta ha sido un proceso gradual, reflejado en la evolución de su terminología. La primera descripción detallada se atribuye a H.M. Worth y D.G. Wollin en 1966. Ellos reportaron casos con un patrón característico de engrosamiento óseo generalizado y lo denominaron “hyperostosis corticalis generalisata congenita”.⁸ Su trabajo fue fundamental para identificar este patrón específico de hiperostosis.

Un paso crucial en la clarificación nosológica ocurrió en 1977, cuando R.J. Gorlin y L. Glass distinguieron esta condición de la enfermedad de Van Buchem [8]⁸. Propusieron el nombre “osteosclerosis autosómica dominante” y destacaron diferencias clave: el patrón de herencia (autosómico dominante en Worth vs. autosómico recesivo en Van Buchem), los niveles típicamente normales de fosfatasa alcalina sérica (ALP) en el Síndrome de Worth (en contraste con la ALP elevada en Van Buchem), y la ausencia inicial percibida de complicaciones neurológicas severas y de sindactilia, esta última presente en la esclerosteosis, otra forma severa relacionada con Van Buchem [4]⁴.

A lo largo de las décadas siguientes, la condición fue referida por una multiplicidad de nombres en la literatura médica, lo que generó considerable confusión [14]¹⁴. Algunos de estos términos incluyen:

- “Enfermedad de Worth” [13]¹³
- “Hiperostosis endóstica tipo Worth” [6]⁶
- “Hiperostosis endóstica autosómica dominante” [5]⁵
- “Forma benigna de hiperostosis corticalis generalisata de Worth con torus palatinus” [5]⁵
- “Enfermedad de Van Buchem tipo 2” [5]⁵
- “Osteopetrosis autosómica dominante tipo I (OAD I)” [9]⁹

El punto de inflexión llegó con los avances en genética molecular. Primero, los estudios de ligamiento genético mapearon la causa de la enfermedad en la región cromosómica 11q12-13 [9]⁹. Posteriormente, en 2002, se identificaron mutaciones específicas en el gen *LRP5* (Low-density lipoprotein receptor-related protein 5) como la causa subyacente de esta forma de masa ósea alta [13]¹³. Este descubrimiento fue fundamental, ya que proporcionó una base molecular sólida para la enfermedad. Como resultado, se propuso y adoptó progresivamente el término *LRP5* High Bone Mass (HBM) [14]. Este nombre es más preciso, ya que refleja directamente la causa genética (*LRP5*) y la característica fenotípica principal (masa ósea alta). Paralelamente, se identificó una condición fenotípicamente similar causada por mutaciones en un gen relacionado, *LRP6*, denominada *LRP6* HBM [14]. La clarificación genética ha sido esencial para desenredar la compleja nomenclatura histórica y para diferenciar *LRP5* HBM de otras displasias óseas esclerosantes.

TABLA 1: EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LA NOMENCLATURA DEL SÍNDROME DE WORTH / LRP5 HBM

Término Utilizado	Referencia / Año Clave	Aspectos Definitorios / Notas
Hyperostosis corticalis generalisata congenita	Worth & Wollin, 1966 ¹⁶	Descripción inicial del patrón de engrosamiento óseo generalizado.
Autosomal dominant osteosclerosis	Gorlin & Glass, 1977 ⁸	Distinción de la enfermedad de Van Buchem (AR), énfasis en la herencia AD y la osteosclerosis.
Worth syndrome / Worth disease	Eponímico	Uso común basado en los descriptores originales. ⁶
Endosteal hyperostosis, Worth type / Autosomal dominant endosteal hyperostosis	Descriptivo	Enfatiza la naturaleza endóstica del engrosamiento cortical y la herencia AD. ⁵
Benign form of Worth hyperostosis corticalis generalisata with torus palatinus	Descriptivo	Destaca la presencia frecuente de torus palatino y la naturaleza percibida como "benigna" (sin aumento de fracturas). ⁵
Van Buchem disease, type 2	Comparativo	Usado ocasionalmente debido a similitudes fenotípicas con Van Buchem, pero diferenciado por la herencia AD. ⁵
Autosomal dominant osteopetrosis type I (ADO I)	Clasificación previa	Término usado en estudios de ligamiento iniciales, creando confusión con la osteopetrosis verdadera.
LRP5 High Bone Mass (LRP5 HBM)	Little et al., 2002 ¹⁴	Basado en la identificación del gen causante (LRP5). Refleja la causa genética y el fenotipo principal (alta masa ósea). ¹⁴

3. BASE GENÉTICA Y FISIOPATOLOGÍA

La base molecular del Síndrome de Worth reside en alteraciones del gen *LRP5* (Low-density lipoprotein receptor-related protein 5). Este gen se localiza en el cromosoma humano 11q13.4 [6], una ubicación confirmada después de que estudios iniciales de ligamiento apuntaran a la región más amplia 11q12-13 [9].

El patrón de herencia de la enfermedad es autosómico dominante [4]. Esto significa que la presencia de una sola copia mutada del gen *LRP5* (heredada de un progenitor afectado o surgida de novo) es suficiente para causar el fenotipo clínico. Cada descendiente de un individuo afectado tiene un 50% de probabilidad de heredar la mutación y desarrollar la enfermedad. Las mutaciones causantes en *LRP5* son de tipo heterocigoto de ganancia de función [14]¹⁴. Este mecanismo es opuesto al observado en el síndrome de osteoporosis-pseudoglioma (OPPG), donde mutaciones de pérdida de función en el mismo gen

LRP5 conducen a una masa ósea severamente baja [25]²⁵.

Para comprender cómo estas mutaciones causan una masa ósea alta, es esencial entender el papel de la proteína *LRP5* en la vía de señalización canónica Wnt/ β -catenina. *LRP5* actúa como un co-receptor en la superficie de los osteoblastos y osteocitos, junto con los receptores *Frizzled* (Frz) [3]³. Cuando una molécula Wnt se une a este complejo *LRP5*/Frizzled, se activa una cascada de señalización intracelular que culmina en la estabilización y acumulación nuclear de β -catenina. La β -catenina nuclear activa la transcripción de genes diana que promueven la diferenciación y función de los osteoblastos, resultando en un aumento de la formación ósea [17]¹⁷. Esta vía está finamente regulada por antagonistas extracelulares, principalmente la Esclerostina (producida por el gen *SOST*) y Dickkopf-1 (*DKK1*) [14]¹⁴. Estas proteínas inhibitoras se unen a *LRP5* (y a su homólogo *LRP6*), específicamente a una región

estructural conocida como el primer dominio β -propeller [14]¹⁴. Esta unión impide la interacción efectiva entre Wnt, *LRP5* y *Frizzled*, bloqueando así la señalización Wnt y reduciendo la formación ósea [17]¹⁷.

Las mutaciones de ganancia de función en *LRP5* que causan el Síndrome de Worth se localizan frecuentemente dentro de este primer dominio β -propeller [14]¹⁴. Estas alteraciones estructurales en la proteína *LRP5* impiden o reducen significativamente la capacidad de unión de los inhibidores *SOST* y/o *DKK1* [14]¹⁴. Como consecuencia, la vía Wnt/ β -catenina escapa a esta inhibición fisiológica y se vuelve constitutivamente activa o hiperactiva en las células del linaje osteoblástico. Esto conduce a una formación ósea incrementada y sostenida por parte de los osteoblastos, lo que resulta en la acumulación progresiva de masa ósea y el fenotipo de hiperostosis y osteosclerosis característico del síndrome [1]¹.

A nivel celular, es crucial destacar que el defecto primario en el Síndrome de Worth es una función osteoblástica aumentada, que lleva a una formación ósea excesiva [1]¹. Esto lo diferencia fundamentalmente de las osteopetrosis, donde el problema radica en una función osteoclástica deficiente, que resulta en una resorción ósea inadecuada [1]¹. Esta distinción fisiopatológica tiene implicaciones importantes para las características clínicas y radiológicas, especialmente en lo que respecta a la calidad y fragilidad del hueso.

La especificidad de este mecanismo patogénico —una ganancia de función en *LRP5* que interfiere con la unión de inhibidores específicos (*SOST*/*DKK1*) [14]¹⁴— parece ser clave para entender el fenotipo único del Síndrome de Worth. A diferencia de las mutaciones de pérdida de función en *SOST* (que causan esclerosteosis y enfermedad de Van Buchem, fenotipos mucho más severos con complicaciones neurológicas graves y afectación de la estatura [14]¹⁴), o de los defectos de resorción en la osteopetrosis (que generan hueso denso pero estructuralmente anormal y frágil [1]¹), las mutaciones en *LRP5* HBM resultan en un aumento significativo de la masa ósea que, notablemente, no se asocia con un mayor riesgo de fractura [5]⁵.

Esto sugiere que el hueso formado, aunque excesivo en cantidad, mantiene una calidad estructural relativamente buena, al menos en comparación con otras

displasias esclerosantes. Este fenómeno convierte al Síndrome de Worth en un modelo humano relevante para estudiar los efectos de la modulación de la vía Wnt, un área de gran interés para el desarrollo de terapias anabólicas para la osteoporosis, como los inhibidores de esclerostina [25]²⁵. Comprender *LRP5* HBM ayuda a delinear los posibles resultados y limitaciones de manipular esta vía, buscando aumentar la masa ósea sin inducir los efectos adversos observados en formas más severas de hiperactivación de la vía Wnt o sin comprometer la calidad ósea como ocurre en la osteopetrosis. ad ósea como ocurre en la osteopetrosis.

4. PRESENTACIÓN CLÍNICA

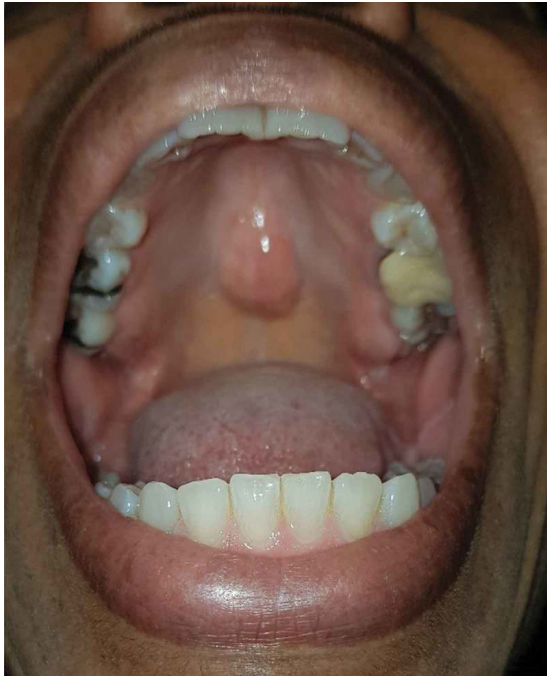
El Síndrome de Worth / *LRP5* HBM a menudo se diagnostica de forma incidental, a raíz de hallazgos radiográficos realizados por otros motivos, o cuando los cambios craneofaciales se hacen evidentes [2]. La aparición de las características clínicas más notables suele ocurrir durante la adolescencia [6]. Muchos individuos afectados pueden permanecer asintomáticos o experimentar solo síntomas leves a lo largo de su vida [2].

CARACTERÍSTICAS CRANEOFACIALES:

Son particularmente distintivas y, con frecuencia, el motivo de consulta inicial:

- **Alteraciones Mandibulares:** es muy característico el ensanchamiento y engrosamiento bilateral de la mandíbula, que puede dar lugar a un aspecto de prognatismo (mandíbula prominente). Radiológicamente, esto se asocia con un ángulo gonial aumentado (obtusos) y un plano mandibular empinado [5]. Estos cambios suelen comenzar en la pubertad y estabilizarse al cesar el crecimiento [15]..
- **Torus Palatino:** la presencia de un torus palatino un crecimiento óseo exofítico benigno en la línea media del paladar duro es una característica frecuente, observada en aproximadamente el 41 % de los casos reportados [4]. También pueden encontrarse torus mandibulares [15].
- **Otros Rasgos Faciales:** se puede observar una frente prominente y una raíz nasal ancha [5]. En general, se reportan cambios faciales en alre-

dedor del 61 % de los individuos afectados [14]. Típicamente, la disposición dental es normal y no hay maloclusión significativa [26], aunque se ha mencionado pérdida dental por trauma en algunos casos [22].



Crédito de la imagen: Hanafi A, Alweis R; *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives* (2019); bajo licencia Creative Commons CC BY-NC 4.0.

Figura 1. Torus palatino en Síndrome de Worth. Fotografía intraoral que evidencia una prominente masa ósea exofítica y benigna localizada en la línea media del paladar duro. Este hallazgo clínico es una característica fenotípica clave que ayuda a diferenciar esta entidad de otras displasias esclerosantes.

CARACTERÍSTICAS ESQUELÉTICAS:

- **Aumento Generalizado de la Densidad Ósea:** se observa osteosclerosis e hiperostosis generalizada que afecta el cráneo, las diáfisis de los huesos largos, la columna vertebral, la pelvis, las costillas y las clavículas [5].
- **Estatura y Proporciones:** la estatura suele ser normal, al igual que las proporciones corporales [26]. No se observa sindactilia, lo que ayuda a diferenciarlo de la esclerosteosis [23].
- **Ausencia de Aumento del Riesgo de Fractura:**

este es un sello distintivo crucial del Síndrome de Worth. A pesar de la masa ósea marcadamente elevada, los huesos no son frágiles y no hay una mayor propensión a las fracturas [5]. Algunos individuos relatan una incapacidad para flotar en el agua debido a la alta densidad ósea [22].

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS:

Históricamente, se consideraba que el Síndrome de Worth carecía de complicaciones neurológicas significativas, lo que contribuyó a su etiqueta de “benigno” [8]. Sin embargo, informes posteriores y revisiones sistemáticas han demostrado que las manifestaciones neurológicas pueden ocurrir y afectan aproximadamente al 19,4 % de los pacientes [14]. Esta constatación contradice la noción de que la enfermedad es invariablemente benigna [11]. Los síntomas pueden incluir:

- Cefalea [14].
- Pérdida de audición (se ha reportado sordera mixta completa) [9].
- Anosmia o hiposmia (pérdida o disminución del olfato) [14].
- Atrapamiento de pares craneales (por ejemplo, parálisis facial), aunque parece ser menos común y severo que en la enfermedad de Van Buchem o la esclerosteosis [14].
- Otros problemas reportados incluyen hipertensión intracraneal, estenosis del canal espinal, migraña y malformación de Chiari tipo I [14].

La evolución en la comprensión de la morbilidad asociada al Síndrome de Worth ilustra un punto importante. Las descripciones iniciales se centraron lógicamente en las características más evidentes (cambios mandibulares, torus, ausencia de fracturas) [5]⁵, lo que llevó a la clasificación como “benigna”. Sin embargo, a medida que se acumularon más casos y se realizó un seguimiento a más largo plazo, se hicieron aparentes complicaciones menos comunes o de aparición más tardía, como los problemas neurológicos [11]¹¹. La recopilación sistemática de datos permitió cuantificar esta morbilidad (aprox. 19 % de afectación neurológica) [14]¹⁴.

Esto obliga a reevaluar el término “benigno”. Si bien el pronóstico vital es generalmente bueno y la discapacidad severa es rara en comparación con otras displasias esclerosantes, el Síndrome de Worth puede causar una morbilidad significativa para una minoría de individuos afectados. Por lo tanto, los clí-

nicos deben ser conscientes de que “benigno” es un término relativo y no implica ausencia de síntomas o complicaciones potenciales. Se debe tener precaución al usar este término en la comunicación clínica.

HALLAZGOS DE LABORATORIO:

Los análisis bioquímicos suelen ser normales, incluyendo los niveles séricos de calcio y fosfato. Un hallazgo clave es que la fosfatasa alcalina sérica (ALP) es típicamente normal [8]⁸. Este es un diferenciador importante respecto a la enfermedad de Van

Buchem y la enfermedad de Paget, donde la ALP suele estar elevada [8]⁸. No obstante, existe al menos un informe de una familia colombiana con osteosclerosis autosómica dominante (posiblemente *LRP5* HBM) que presentaba niveles persistentemente elevados de ALP [26]²⁶. Esto podría sugerir variabilidad fenotípica, heterogeneidad alélica (diferentes mutaciones en *LRP5* con efectos ligeramente distintos) o incluso heterogeneidad de locus (implicación de otros genes en casos similares).

TABLA 2: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL SÍNDROME DE WORTH / LRP5 HBM

Característica	Frecuencia Estimada (%) / Hallazgo Típico	Referencias Clave
Craneofacial		
Cambios Faciales (Generales)	~81%	14
Ensanchamiento Mandibular	Común, Característico	6
Prognatismo	Frecuente	6
Torus Palatino	~41%	14
Frente Prominente	Reportado	6
Raíz Nasal Ancha	Reportado	6
Esquelético		
Osteosclerosis Generalizada	Universal	6
Estatura Normal	Típico	24
Ausencia de Sindactilia	Típico	25
Riesgo de Fractura	No aumentado	6
Neurológico		
Afectación Neurológica (Total)	~10.4%	14
Cefalea	Reportado	14
Hipoacusia	Reportado	6
Anosmia/Hiposmia	Reportado	14
Atrapamiento Pares Craneales	Ocasional	14
Laboratorio		
Fosfatasa Alcalina (ALP)	Típicamente Normal	8
Calcio y Fosfato Sérico	Normal	(Asunción general)

CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS

La evaluación radiológica es fundamental para el diagnóstico y la caracterización del Síndrome de Worth / LRP5 HBM. Las imágenes revelan un patrón

distintivo de aumento de la densidad ósea [2]².

- **Apariencia General:** El hallazgo predominante es una osteosclerosis generalizada y simétrica, junto con una hiperostosis endóstica significativa

[1]¹. Esto implica un aumento de la densidad ósea general y un engrosamiento notable de la capa interna del hueso cortical (endostio). Afecta tanto al hueso cortical como al trabecular [26]²⁶.

- **Cráneo:** Se observa un engrosamiento y esclerosis marcados, afectando particularmente la bóveda craneal y la base del cráneo [4]⁴. Un hallazgo característico es la pérdida del espacio diploico (la capa esponjosa entre las tablas interna y externa del cráneo) [15]¹⁵. El engrosamiento de la base del cráneo puede llevar a un estrechamiento de los forámenes por donde pasan los nervios craneales, lo que se correlaciona con la posible aparición de síntomas neurológicos.
- **Mandíbula:** Los hallazgos mandibulares son altamente característicos y a menudo patognomónicos [8]⁸:
 - Ensanchamiento y engrosamiento bilateral del borde cortical inferior.
 - Hiperostosis/esclerosis endóstica, que puede manifestarse como múltiples enostosis (islas de hueso denso dentro del hueso normal) irregulares y bien definidas a lo largo de la superficie endóstica [8]⁸.
 - Aumento del ángulo gonial (ángulo de la mandíbula), que se vuelve obtuso (generalmente > 125-130° grados).
 - Plano mandibular empinado.
 - Ausencia de la escotadura antegonial normal (la concavidad normal en el borde inferior de la mandíbula antes del ángulo) [15]¹⁵.
- **Huesos Largos:** Se evidencia un engrosamiento endóstico simétrico de las diáfisis de los huesos tubulares largos (fémur, tibia, húmero) y cortos (metacarpiños, metatarsianos) [2]². Este engrosamiento del hueso cortical desde el interior provoca un estrechamiento de la cavidad medular [4]⁴. Es importante destacar que el modelado metafisario (la forma de los extremos de los huesos largos cerca de las articulaciones) suele ser normal, a diferencia de la deformidad en

“matraz de Erlenmeyer” que se observa en algunos tipos de osteopetrosis [2]². No hay reacción perióstica (engrosamiento de la capa externa del hueso) [26]²⁶. Puede notarse una falta de tubulación diafisaria normal (undertubulation) [5]⁵.

- **Otros Huesos:** La osteosclerosis también puede afectar los cuerpos vertebrales, la pelvis, las costillas y las clavículas [5]⁵.

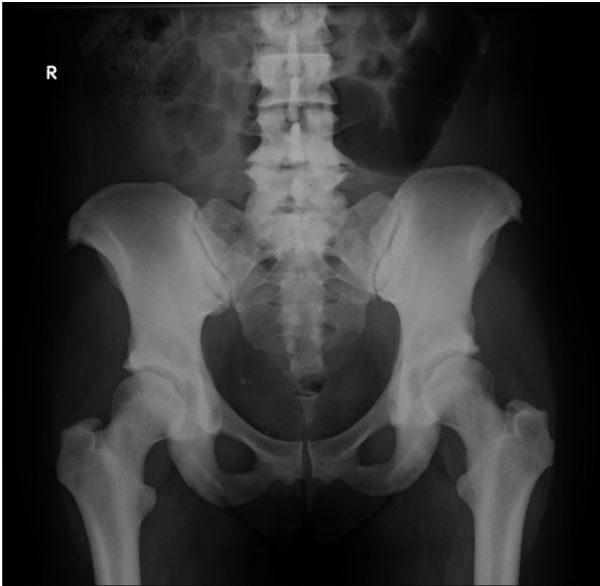
Modalidades de Imagen:

- La radiografía simple suele ser suficiente para identificar los patrones característicos de esclerosis y establecer la sospecha diagnóstica [2]².
- La Tomografía Computarizada (TC) puede ser útil para evaluar con mayor detalle el engrosamiento de la base del cráneo y el posible estrechamiento de los forámenes neurales, especialmente si existen síntomas neurológicos.
- La gammagrafía ósea con tecnecio-99m puede mostrar un aumento difuso de la captación del trazador debido al aumento del recambio óseo, pero este hallazgo es inespecífico [4]⁴.
- Las mediciones de Densidad Mineral Ósea (DMO) mediante DXA mostrarán valores extremadamente elevados, con Z-scores marcadamente positivos (por ejemplo, se han reportado valores entre +2,4 y +7,3 desviaciones estándar en una familia estudiada [26]²⁶).



Crédito de la imagen: De Mattia G, et al.; Archives of Osteoporosis (2023); bajo licencia Creative Commons CC BY 4.0.

Figura 2. Alteraciones mandibulares. Radiografía panorámica que ilustra los hallazgos patognomónicos del síndrome: marcado engrosamiento de las corticales inferiores, pérdida de la escotadura antegonial normal, presencia de enostosis y un aumento significativo del ángulo gonial, el cual adopta una morfología marcadamente obtusa.



Crédito de la imagen: De Mattia G, et al.; Archives of Osteoporosis (2023);

bajo licencia Creative Commons CC BY 4.0.

Figura 3. Hiperostosis endóstica diafisaria. Radiografía de extremidad inferior evidenciando un severo engrosamiento simétrico de la cortical interna (endostio) a nivel de la diáfisis, lo que produce una estenosis del canal medular. Nótese la preservación del modelado normal en las regiones metafisiarias, sin evidencia de reacción perióstica externa.

TABLA 3: HALLAZGOS RADIOLÓGICOS EN EL SÍNDROME DE WORTH / LRP5 HBM

Localización Anatómica	Hallazgos Específicos	Referencias Clave
General	Osteosclerosis generalizada y simétrica, Hiperostosis endóstica	5
Cráneo	Engrosamiento y esclerosis de bóveda y base, Pérdida del espacio diploico, Posible estrechamiento de forámenes	4
Mandíbula	Ensanchamiento bilateral, Engrosamiento cortical inferior, Esclerosis/enostosis endóstica, Ángulo gonial obtuso, Plano mandibular empinado, Ausencia escotadura antegonial	8
Huesos Largos	Engrosamiento endóstico diafisario simétrico, Estrechamiento cavidad medular, Modelado metafisario normal, Sin reacción perióstica, Undertubulation	2
Otros Huesos	Osteosclerosis de cuerpos vertebrales, pelvis, costillas, clavículas	5
DMO (DXA)	Z-scores marcadamente elevados	26

5. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del Síndrome de Worth / LRP5 HBM se basa en la integración de la sospecha clínica, los hallazgos radiológicos característicos y, de manera definitiva, la confirmación genética.

- **Sospecha Clínica:** la sospecha surge ante la presencia de las características craneofaciales típicas, como el ensanchamiento mandibular progresivo, el prognatismo, el torus palatino y la frente prominente, especialmente si aparecen o se acentúan durante la adolescencia o la adultez temprana [6]⁶. Una historia familiar compatible con un patrón de herencia autosómico dominante (múltiples individuos afectados en generaciones sucesivas) es un indicio muy fuerte [6]⁶. La presencia de síntomas neurológicos como cefalea persistente o pérdida de audición también puede motivar la investigación [14]¹⁴.
- **Confirmación Radiológica:** la identificación del patrón radiológico típico es un paso esencial. Esto incluye la osteosclerosis generalizada y la hiperostosis endóstica simétrica, siendo los hallazgos mandibulares (descritos en la sección anterior) particularmente distintivos y a menudo suficientes para orientar fuertemente el diagnóstico [2]². Se recomienda realizar un estudio esquelético radiográfico para evaluar la extensión de la afectación.
- **Pruebas Genéticas:** el diagnóstico definitivo se establece mediante pruebas genéticas moleculares. La secuenciación del gen LRP5 permite identificar una mutación heterocigota de ganancia de función [6]⁶. Dada la superposición fenotípica con otros trastornos óseos esclerosantes raros y la confusión histórica en la nomenclatura, la confirmación genética es crucial para un diagnóstico preciso [8]⁸.
- **Diagnóstico Diferencial:** considerar y descartar otras causas de masa ósea alta es un componente integral del proceso diagnóstico (ver Sección 7).

La trayectoria diagnóstica moderna para las displasias óseas esclerosantes raras ilustra la importancia central de la genética. Si bien las características clínicas [6]⁶ y radiológicas [8]⁸ pueden ser muy suge-

rentes del Síndrome de Worth, la considerable superposición fenotípica con otras entidades como la enfermedad de Van Buchem, LRP6 HBM, o formas atípicas de otros trastornos [8]⁸, junto con la confusión generada por la nomenclatura histórica [14]¹⁴, hacen que la confirmación molecular sea indispensable. Las pruebas de laboratorio, como la ALP normal, ayudan a excluir algunas posibilidades, pero no todas [8]⁸. Por lo tanto, la secuenciación del gen LRP5⁶ [6] se considera el estándar de oro. Permite confirmar de manera inequívoca el diagnóstico de LRP5 HBM y distinguirlo de condiciones causadas por mutaciones en otros genes como SOST, LRP6, CLCN7, TCIRG1, TGFB1, CTSK, entre otros [1]¹. En la evaluación contemporánea de estos trastornos, las pruebas genéticas no son meramente confirmatorias, sino a menudo esenciales para establecer un diagnóstico preciso, determinar el pronóstico, ofrecer consejo genético adecuado y evitar diagnósticos erróneos, especialmente dada la rareza y las similitudes fenotípicas entre estas condiciones.

6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Realizar un diagnóstico diferencial exhaustivo es fundamental en la evaluación de un paciente con sospecha de Síndrome de Worth / LRP5 HBM. Esto se debe a la rareza de la condición y a la existencia de múltiples trastornos genéticos y adquiridos que también cursan con un aumento de la masa ósea, presentando a menudo características clínicas y radiológicas superpuestas [2]².

Las principales entidades a considerar en el diagnóstico diferencial incluyen:

- **Enfermedad de Van Buchem:** herencia autosómica recesiva (AR), causada por mutaciones en el gen *SOST*. Se caracteriza por ALP sérica elevada, complicaciones neurológicas más frecuentes y severas (parálisis de pares craneales, aumento de la presión intracraneal) y posible aumento del riesgo de fracturas. Típicamente no presentan torus palatino ni sindactilia [4]⁴.
- **Esclerosteosis:** también AR, causada por mutaciones en *SOST* (a menudo mutaciones nulas que resultan en ausencia completa de esclerostina). Es un fenotipo muy severo con marcada hiperostosis craneal y esquelética, estatura alta, sindactilia (fusión de dedos, característica dis-

tintiva), deformidad craneofacial significativa, complicaciones neurológicas frecuentes y graves (sordera, parálisis facial, hipertensión intracraneal), y riesgo de muerte prematura si no se trata la hipertensión intracraneal [14]¹⁴.

- **Osteopetrosis (diversas formas):** grupo heterogéneo de trastornos (herencia AR o AD) causados por defectos en la función de los osteoclastos (resorción ósea deficiente), con implicación de genes como *CLCN7*, *TCIRG1*, *OSTM1*, etc. [1]¹. La diferencia clave con LRP5 HBM es el aumento del riesgo de fracturas a pesar de la alta densidad ósea (hueso denso pero frágil) [9]⁹. Pueden presentar complicaciones hematológicas (anemia, pancitopenia por obliteración del espacio medular), deformidad en “matraz de Erlenmeyer” en algunos tipos [2]² y anomalías dentales frecuentes. La Osteopetrosis Autosómica Dominante tipo II (OAD II, causada por mutaciones en *CLCN7*) tiene una apariencia radiológica característica de “hueso dentro de hueso” y se asocia con fracturas [2]². Históricamente, la OAD tipo I se confundió con el Síndrome de Worth, pero ahora se asocia a LRP5 HBM [9]⁹.
- **Picnodisostosis:** herencia AR, causada por mutaciones en el gen *CTSK* (catepsina K). Se caracteriza por baja estatura, hipoplasia mandibular (micrognatia, no prognatismo), fontanelas abiertas persistentes, anomalías dentales, acroosteólisis (resorción de las falanges terminales) y aumento del riesgo de fracturas [1]¹.
- **Displasia Diafisaria Progresiva (Enfermedad de Camurati-Engelmann):** herencia AD, causada por mutaciones en *TGFB1*. Afecta principalmente las diáfisis de los huesos largos con engrosamiento cortical, a menudo asociado a dolor óseo, debilidad muscular y marcha anadeante. Puede haber esclerosis de la base del cráneo, pero el ensanchamiento mandibular prominente típico de Worth es menos característico [13]¹³.
- **Enfermedad de Paget Ósea:** trastorno metabólico óseo que afecta típicamente a adultos mayores (>40 años). Suele ser focal o multifocal, no generalizada y simétrica como Worth. Cursa con ALP elevada. Radiológicamente muestra características distintivas como apariencia en “copo de algodón”, expansión ósea, engrosamiento cortical y coexistencia de lesiones líticas y escleróticas [8]⁸.
- **LRP6 High Bone Mass (HBM):** herencia AD, causada por mutaciones en el gen *LRP6*. Fenotípicamente es muy similar a LRP5 HBM, incluyendo masa ósea alta, torus palatino y mandíbula grande. La diferenciación requiere pruebas genéticas específicas para LRP6 [14]¹⁴.
- **Displasia Ósea Florida:** afecta predominantemente los maxilares (zonas dentadas), a menudo en mujeres de mediana edad de ascendencia africana. Radiológicamente se ven lesiones mixtas líticas/escleróticas, diferentes de la hiperostosis endóstica generalizada [8]⁸.
- **Querubismo:** herencia AD, gen *SH3BP2*. Afecta a niños, con lesiones expansivas multiloculares radiolúcidas (no escleróticas) bilaterales en los maxilares [8]⁸.
- **Displasia Fibrosa:** anomalía del desarrollo, a menudo monostótica o polioestótica. Apariencia radiológica característica en “vidrio deslustrado” [8]⁸.
- **Otras Displasias Raras:** la osteopoiquilosis (lesiones óseas escleróticas moteadas), la osteopatía estriada (estriaciones lineales densas) y la melorreostosis (hiperostosis cortical irregular “en cera de vela derretida”) tienen patrones radiológicos muy distintos [20]²⁰.

TABLA 4: DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL SÍNDROME DE WORTH / LRP5 HBM

Característica	Síndrome de Worth / LRP5 HBM	Enfermedad de Van Buchem	Esclerosteosis	Osteopetrosis (General)	Enfermedad de Paget	Picnodiostosis	Camurati-Engelmann	LRP6 HBM
Herencia	AD	AR	AR	AD / AR	Esporádica / Familiar	AR	AD	AD
Gen(es)	LRP5	SOST	SOST	CLCN7, TCIRG1, OSTM1, etc.	SQSTM1, otros	CTSK	TGFB1	LRP6
Fosfatasa Alk. (ALP)	Normal	Elevada	Elevada	Normal / Variable	Elevada	Normal	Normal	Normal
Riesgo Fractura	No aumentado	Posiblemente aumentado	Posiblemente aumentado	Aumentado	Aumentado (lesiones activas)	Aumentado	No típicamente aumentado	No aumentado
Estatura	Normal	Normal	Alta	Normal / Baja (variable)	Normal	Baja	Normal / Alta	Normal
Sindactilia	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Mandíbula	Ensanchada, Prognatismo	Ensanchada	Muy ensanchada	Variable, puede haber problemas dentales	Afectación posible (expansión)	Hipoplasia (Micrognatia)	Afectación rara	Ensanchada, Prognatismo
Torus Palatino	Frecuente	Raro / Ausente	Raro / Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Frecuente

7. MANEJO Y ENFOQUES TERAPÉUTICOS

Actualmente, no existe un tratamiento curativo para el Síndrome de Worth / *LRP5* HBM que pueda corregir el defecto genético subyacente o revertir la hiperostosis establecida [13]¹³. Por lo tanto, el manejo se centra en la monitorización periódica y el tratamiento sintomático de las posibles complicaciones que puedan surgir.

• Manejo Sintomático:

- **Dolor:** algunos individuos pueden experimentar dolor óseo ocasional o cefaleas [9]⁹. Estos síntomas suelen manejarse con analgésicos estándar según sea necesario
- **Cuidado Dental:** es importante un seguimiento dental regular debido a los cambios mandibulares y la posible presencia de torus [15]¹⁵. Los torus palatinos o mandibulares pueden requerir manejo quirúrgico si interfieren con la función masticato-

ria, el habla o la adaptación de prótesis dentales. Aunque el hueso es denso, los procedimientos dentales como las extracciones suelen realizarse sin complicaciones inusuales de cicatrización [15]¹⁵.

• Monitorización y Manejo de Complicaciones:

- **Neurológicas:** dado el riesgo de complicaciones neurológicas (aunque afecten a una minoría), se recomienda una monitorización clínica regular para detectar signos y síntomas de atrapamiento de pares craneales (p. ej., hipoacusia, alteraciones visuales, parestesias o debilidad facial) o de aumento de la presión intracraneal (cefalea persistente, papiledema) [14]¹⁴. Pueden ser necesarias evaluaciones audiológicas y oftalmológicas periódicas o según síntomas. En casos de compresión nerviosa significativa demostrada por estudios de imagen (TC/RM), puede requerirse una consulta neuroquirúrgica para considerar

la descompresión quirúrgica.

- **Cirugía Ortognática:** en casos seleccionados con prognatismo mandibular severo que cause problemas funcionales (masticación, habla) o estéticos significativos, se puede considerar la cirugía ortognática para corregir la deformidad mandibular. Los informes sugieren que este tipo de cirugía puede realizarse con éxito y sin complicaciones postoperatorias inusuales atribuibles a la densidad ósea [8]⁸.
- **Consejo Genético:** es un componente esencial del manejo. Se debe informar a los individuos afectados y a sus familias sobre el patrón de herencia autosómico dominante y el riesgo del 50 % de transmitir la condición a cada descendiente.
- **Estilo de Vida:** no se requieren modificaciones específicas del estilo de vida, ya que no existe un mayor riesgo de fractura. Los pacientes generalmente pueden llevar una vida activa normal.
- **Direcciones Futuras:** aunque no existen terapias específicas para LRP5 HBM, la investigación continua sobre la vía Wnt/LRP5, impulsada en gran medida por la búsqueda de tratamientos para la osteoporosis [25]²⁵, podría eventualmente abrir puertas a enfoques terapéuticos más dirigidos en el futuro. Sin embargo, actualmente no hay tratamientos modificadores de la enfermedad disponibles o en desarrollo clínico específico para esta condición.

El enfoque de manejo del Síndrome de Worth presenta una particularidad interesante. A pesar de ser catalogado a menudo como “benigno” y carecer de tratamientos específicos para la enfermedad ósea subyacente [13]¹³, el reconocimiento del riesgo, aunque minoritario, de complicaciones neurológicas (~19 %) [14]¹⁴ impone la necesidad de una vigilancia activa y la posibilidad de intervenciones significativas (como la neurocirugía). Esto contrasta con la percepción inicial de una condición sin mayores consecuencias. Por lo tanto, la estrategia de manejo no se enfoca en “curar” la hiperostosis, sino en “monitorear y gestionar” las posibles complicaciones derivadas de ella. Esto requiere una evaluación clínica periódica dirigida a detectar signos neurológicos, incluso

en pacientes asintomáticos o con la etiqueta histórica de “benignos”. Este enfoque difiere del manejo de otras condiciones óseas donde la principal preocupación podría ser la prevención de fracturas (como en la osteoporosis o la osteopetrosis) o el manejo de complicaciones sistémicas. Refleja una comprensión matizada de la enfermedad: un pronóstico generalmente favorable [28]²⁸, pero con un riesgo específico de complicaciones potencialmente serias que exige vigilancia clínica.

8. PRONÓSTICO Y EPIDEMIOLOGÍA

Pronóstico:

Pronóstico: El pronóstico general para los individuos con Síndrome de Worth / LRP5 HBM se considera bueno, con una esperanza de vida normal [11]¹¹. La condición no suele causar discapacidad severa, a diferencia de otras displasias óseas esclerosantes como la esclerosteosis o las formas malignas de osteopetrosis [14]¹⁴.

Sin embargo, la calidad de vida puede verse afectada. Los cambios craneofaciales, especialmente el prognatismo mandibular, pueden tener un impacto estético y funcional. Más significativamente, la aparición de complicaciones neurológicas (cefalea, hipoacusia, atrapamiento de pares craneales) en la minoría afectada (~19 %) puede impactar negativamente el bienestar [14]¹⁴.

Un factor pronóstico muy favorable es la ausencia de un mayor riesgo de fracturas [5]⁵. A pesar de la extrema densidad ósea, la integridad estructural del hueso parece preservada, evitando la fragilidad característica de la osteopetrosis. Se ha observado en algunos estudios que, aunque la masa ósea permanece muy elevada durante toda la vida, puede alcanzar un pico y luego disminuir ligeramente con la edad, siguiendo un patrón similar, aunque exagerado, al envejecimiento óseo fisiológico [26]²⁶.

Epidemiología: El Síndrome de Worth / LRP5 HBM es un trastorno extremadamente raro.

Prevalencia: la prevalencia estimada en la población general es inferior a 1 por cada 1,000,000 de individuos [6]⁶.

Casos Reportados: inicialmente, se describió en muy pocas familias (menos de 10 familias reportadas

hasta 2009) [6]⁶. Desde la identificación de las mutaciones en LRP5, se han confirmado genéticamente y caracterizado más casos a nivel mundial, pero sigue siendo una entidad excepcional. Una revisión reciente recopiló datos de 155 pacientes, combinando casos históricos y genéticamente confirmados a lo largo de décadas [14]¹⁴.

Demografía: afecta por igual a hombres y mujeres, lo que es consistente con su herencia autosómica. Se ha descrito en individuos de diversos orígenes étnicos [14]¹⁴.

9. CONCLUSIÓN

El Síndrome de Worth, también conocido como Hiperostosis Endóstica Autosómica Dominante o, más recientemente y con mayor precisión molecular, LRP5 High Bone Mass (HBM), es una displasia ósea esclerosante de herencia autosómica dominante extremadamente rara. Su causa reside en mutaciones específicas de ganancia de función en el gen LRP5, que codifica un co-receptor clave en la vía de señalización Wnt/ β -catenina.

La enfermedad se define por una combinación única de características. Clínicamente, destaca la tríada de ensanchamiento mandibular progresivo, presencia frecuente de torus palatino y osteosclerosis generalizada. El mecanismo genético subyacente implica una alteración en la regulación de la vía Wnt, específicamente una reducción de la inhibición ejercida por antagonistas como SOST y DKK1 sobre el receptor LRP5 mutado, lo que conduce a una formación ósea excesiva por parte de los osteoblastos. Radiológicamente, el patrón de hiperostosis endóstica simétrica, especialmente en la mandíbula y las diáfisis de los huesos largos, es distintivo. Un rasgo fundamental que diferencia a LRP5 HBM de otras condiciones con alta masa ósea es la notable ausencia de un aumento en la fragilidad ósea y el riesgo de fracturas.

Desde una perspectiva clínica, el reconocimiento del Síndrome de Worth es crucial para un diagnóstico diferencial preciso de las enfermedades con masa ósea elevada. Permite ofrecer un consejo genético adecuado a las familias afectadas, dado el patrón de herencia autosómico dominante. Si bien históricamente se consideró una condición “benigna”, la conciencia sobre la posibilidad de complicaciones neurológicas en una minoría de pacientes (~19 %)

subraya la necesidad de una monitorización periódica y un manejo proactivo de los síntomas, modificando la percepción de una enfermedad invariablemente asintomática.

Científicamente, el estudio del Síndrome de Worth / LRP5 HBM ha sido invaluable. Ha proporcionado conocimientos fundamentales sobre el papel crítico de la vía LRP5-Wnt en la regulación de la masa ósea en humanos. Sirve como un modelo genético natural que informa sobre los posibles efectos de la modulación de esta vía, con implicaciones directas para la investigación y el desarrollo de terapias anabólicas para trastornos de baja masa ósea como la osteoporosis.

En resumen, el Síndrome de Worth / LRP5 HBM constituye una entidad nosológica bien definida dentro del espectro de los trastornos de masa ósea alta, caracterizada por una base genética específica, una presentación clínica y radiológica distintiva, y un pronóstico generalmente favorable, aunque no exento de potenciales complicaciones que requieren vigilancia.

REFERENCIA

1. Iglesias-Gamarra A, Restrepo JF, Valle R, García JA, Matteson EL. Enfermedades osteocondensantes: una nueva visión clínico-radiológica soportada en la genética y la inmuosteología. *Rev Colomb Reumatol*. 2009;16(1):11-44.
2. Iglesias-Gamarra A, Salazar M, Valle R, Restrepo JF, García-Gutiérrez JA. Enfermedades osteocondensantes con compromiso de huesos largos: presentación de dos casos y revisión de la literatura. *Rev Colomb Reumatol*. 2011;18(3):205-220.
3. Iglesias-Gamarra A. Tratado de Osteoporosis. 3ª ed. Bogotá: Editorial Elsevier; 2009.
4. Gorlin RJ, Glass L. Autosomal dominant osteosclerosis. *Radiology*. 1977;125(2):337-43.
5. Monarch Initiative. Autosomal dominant osteosclerosis, Worth type (MONDO:0007764) [Internet]. 2025 [citado 2026 Ene 5]. Disponible en: <https://monarchinitiative.org/>

6. Orphanet. Endosteal hyperostosis, Worth type [Internet]. 2024 [citado 2026 Ene 5]. Disponible en: <https://www.orpha.net/>
7. National Organization for Rare Disorders (NORD). Autosomal Dominant Osteosclerosis, Worth Type [Internet]. 2023 [citado 2026 Ene 5]. Disponible en: <https://rarediseases.org/>
8. Worth HM, Wollin DG. Hyperostosis corticalis generalisata congenita. *J Can Assoc Radiol*. 1966;17(2):67-74.
9. Van Wesenbeeck L, Cleiren E, Gram J, Beals RK, Bénichou O, Scopelliti D, et al. Localization of the gene causing autosomal dominant osteopetrosis type I to chromosome 11q12-13. *J Bone Miner Res*. 2002;17(3):411-7.
10. Orphanet. Hiperostosis endostal tipo Worth [Internet]. 2025 [citado 2026 Ene 5]. Disponible en: <https://www.orpha.net/es/disease/detail/2790>
11. Boyden LM, Mao J, Belsky J, Litsas L, Farhi A, Mitnick MA, et al. High bone density due to a mutation in LDL-receptor-related protein 5. *N Engl J Med*. 2002;346(20):1513-21.
12. Little RD, Carulli JP, Del Mastro RG, Dupuis J, Osborne-Lawrence S, Folz SJ, et al. A mutation in the LDL receptor-related protein 5 gene results in the autosomal dominant high-bone-mass phenotype. *Am J Hum Genet*. 2002;70(1):11-9.
13. Whyte MP. Sclerosing Bone Dysplasias. En: Favus MJ, editor. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 9th ed. Washington: ASBMR; 2018. p. 691-705.
14. Chrcanovic BR, et al. LRP5 high bone mass (Worth-type autosomal dominant endosteal hyperostosis): case report and historical review of the literature. *Oral Maxillofac Surg*. 2023;27(3):525-534.
15. Chrcanovic BR, Custódio AL. Worth syndrome as a diagnosis for mandibular osteosclerosis. *Oral Maxillofac Surg*. 2011;15(4):233-6.
16. Iglesias-Gamarra A, et al. Evolución histórica de las enfermedades metabólicas óseas. *Acta Med Colomb*. 2021;46(3).
17. Sutton EE, et al. LRP6 High Bone Mass Characterized in Two Generations Harboring a Unique Mutation. *JBMR Plus*. 2023;7(4):e10717.
18. Iglesias-Gamarra A. Inmunoosteología: una nueva visión de la enfermedad ósea. *Rev Colomb Reumatol*. 2014;21(2):78-85.
19. Iglesias-Gamarra A, et al. Fibrosis retroperitoneal asociada a una hiperostosis cortical generalizada. *Rev Colomb Reumatol*. 2014;21(3):149-156.
20. Ihde LL, et al. Sclerosing Bone Dysplasias: Review and Differentiation from Other Causes of Osteosclerosis. *RadioGraphics*. 2011;31(7):1865-82.
21. Balemans W, Van Hul W. Extracellular regulation of Wnt signaling in bone as a basis for high bone mass syndromes. *Bioessays*. 2007;29(2):141-51.
22. Gregson CL, et al. The High Bone Mass Phenotype Is Associated with Reduced Flotability in Water. *J Bone Miner Res*. 2013;28(S1).
23. International Osteoporosis Foundation (IOF). Altered Osteoclast, Osteoblast, or Osteocyte Activity: High Bone Formation [Internet]. 2024 [citado 2026 Ene 5]. Disponible en: <https://www.osteoporosis.foundation/>
24. Joiner DM, et al. LRP5 and LRP6 in bone biology. En: Bronner F, editor. *Bone Science and Technology*. New York: Springer; 2020. p. 115-132.
25. Baron R, Hesse E. Wnt signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments. *Nat Med*. 2013;19(2):179-92.
26. Whyte MP, Reinus WR, Mumm S. Autosomal dominant hyperostosis/osteosclerosis with high serum alkaline phosphatase activity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2650-8.

-
- 27.** Iglesias Gamarra A. Historia de la Reumatología en Colombia. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2022.f
- 28.** Van Hul W, et al. LRP5 high bone mass: a review of current knowledge. Bone. 2024;178:116942.<<<<

ENFERMEDAD DE WORTH-WOLLIN

INTRODUCCIÓN E HISTORIA

Peter Beighton, Cremin, Fauré, Finidori, Giedion, Jeguien, Kaufmann, Labrune, Lensi, Maroteaux, Poznanski, Sauvegrain y Stanesco (1) establecieron en 1984 una nomenclatura para las enfermedades constitucionales de los huesos y clasificaron las enfermedades displásicas esclerosantes óseas en tres formas diferentes:

6. La forma autosómica dominante o enfermedad de Worth.
7. La autosómica recesiva o enfermedad de Van Buchem.
8. La esclerosteosis.

Esta displasia se origina por un defecto de la osificación del hueso intramembranoso. Fue descrita inicialmente por H. M. Worth y D. G. Wollin en 1966 como Hyperostosis Corticalis Generalisata Congenita (2) en una familia de Ontario (Canadá). Posteriormente, en 1968, Russell, Bizzozero y Omori informaron sobre seis casos con el nombre de “osteosclerosis idiopática” en una familia de origen japonés (3). El compromiso de los padres no se reconoció inicialmente hasta el informe de Lapeyres y cols. en 1976 (4), quienes describieron el compromiso unilateral de los nervios ópticos, trigémino, facial, coclear y vestibular. En 1982, Moretti y cols. describieron ocho sujetos, de los cuales a uno se le practicó una craneotomía descompresiva debido a hipertensión endocraneana; también se ha informado afección de la médula espinal (5).

Se considera una enfermedad benigna, caracterizada por osteosclerosis generalizada asociada con *torus palatinus* y *torus mandibularis*. Gorlin y Glass la describen como una osteosclerosis de tipo dominante (6); para realizar el diagnóstico, es fundamental un análisis genético del probando y su familia. Se han descrito casos en Ontario, Australia, Reino Unido, España y Bélgica. No se conocen informes en Latinoamérica.

ASPECTOS CLÍNICOS

Durante la niñez, la etapa prepuberal y la adolescencia, los pacientes suelen consultar al notar la distorsión del maxilar inferior y el cráneo. En general, los pacientes suelen presentar cefalea, tinnitus y pérdida de la audición. A una edad mayor pueden manifestar vómito, disminución de la agudeza visual e hipertensión endocraneana, además de compromiso de pares craneanos por la distorsión de los huesos del cráneo. Asimismo, puede afectar la médula espinal por compresión de esta. En los pacientes se documenta *torus palatinus* y del maxilar inferior.

ASPECTOS RADIOLÓGICOS

Los hallazgos radiológicos se inician desde la niñez, pero son más evidentes en la adolescencia y la edad adulta. Destaca un maxilar inferior prominente con compromiso simétrico, asociado a un engrosamiento cortical.

Cráneo: En las radiografías se observa una esclerosis simétrica de la cortical por la hiperostosis; suele afectar los forámenes de salida de los pares craneanos. La hiperostosis craneal puede provocar una estenosis del foramen magnum; los cambios son más escleróticos en la base del cráneo.

Tórax: Se observa engrosamiento y esclerosis de las clavículas, así como una reja costal esclerótica y ligeramente amplia.

Pelvis (AP): Se observa esclerosis de los huesos ilíacos y acetábulos.

Cuerpos vertebrales: Presentan esclerosis y, a este nivel, se aprecia una lesión de tipo laminar. Los procesos espinosos también se observan escleróticos.

Huesos tubulares largos: Se observa hiperostosis con aumento de la diáfisis de los huesos y una reducción de la cavidad medular. No se comprometen las metáfisis ni las epífisis.

Manos: Hiperostosis de los huesos de las manos (metacarpo y carpo) con esclerosis de todos los huesos.

PATOGÉNESIS

Es un trastorno autosómico dominante generado por una mutación heterocigota del gen LRP5 (V171) (7, 8), con alteración de la inhibición normal de la vía de señalización Wnt/LRP5/Beta-catenina. El receptor LRP5 mutado no interactúa con el antagonista DKK1, lo que impide la inhibición de la beta-catenina y hace que predomine la formación ósea. Este fenotipo de “síndrome de alta masa ósea” tiene una presentación clínica benigna. El dismorfismo facial iniciado en la adolescencia no es constante, al igual que el compromiso neurológico. En todos los pacientes se observa un torus palatinus prominente. No está asociado a fracturas. Radiológicamente se caracteriza por hiperostosis craneotubular; el compromiso axial es menos marcado, con un incremento homogéneo de la densidad vertebral.

LABORATORIO

En esta enfermedad, los niveles de fosfatasa alcalina total y la ósea específica están elevados. Los péptidos de colágeno tipo I y los niveles de calcio y fósforo suelen ser normales.

REFERENCIAS

1. Beighton P, Giedion A, Gorlin R, Hall J, Horton B, Kozlowski K, et al. International nomenclature of constitutional diseases of bone. *Ann Radiol (Paris)*. 1984;27(1):1-10.
2. Worth HM, Wollin DG. Hyperostosis corticalis generalisata congenita. *J Can Assoc Radiol*. 1966;17(2):67-74.
3. Russell WJ, Bizzozero OJ Jr, Omori Y. Idiopathic osteosclerosis. A report of 6 related cases. *Radiology*. 1968;90(1):70-6.
4. Lapeyres J, Maroteaux P. L'hyperostose corticale généralisée de type dominant (maladie de Worth). *Arch Fr Pediatr*. 1976;33:653-62.
5. Moretti G, Gherardi R, Gaston A, Degos JD, Caron JP. Worth's endosteal hyperostosis with increased intracranial pressure and spinal cord compression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1982;45(1):92.

6. Gorlin RJ, Glass L. Autosomal dominant osteosclerosis. *Radiology*. 1977;125(2):547-8.
7. Boyden LM, Mao J, Belsky J, Lappe-Mansker C, Farhi A, Stock JL, et al. High bone density due to a mutation in LDL-receptor-related protein 5. *N Engl J Med*. 2002;346(20):1513-21.
8. Little RD, Carulli JP, Del Mastro RG, Dupuis J, Osborne M, Folz C, et al. A mutation in the LDL receptor-related protein 5 gene results in the high bone mass phenotype. *Am J Hum Genet*. 2002;70(1):11-9.

ENFERMEDAD DE VAN BUCHEM

Antonio Iglesias-Gamarra¹

INTRODUCCIÓN E HISTORIA

F. S. P. Van Buchem, H. N. Hadders y R. Ubberns¹ en 1955 informaron alteraciones a nivel óseo en un par de hermanos gemelos sobre una displasia ósea, en donde se observaba un engrosamiento óseo con aumento de la densidad en el cráneo, el maxilar y los huesos largos. El maxilar de los dos pacientes estaba aumentado y les generaba prognatismo; a nivel de la bóveda craneana, se observaban la tabla interna y externa engrosadas; y en los huesos largos se documentó un engrosamiento de las corticales óseas. En 1962, Van Buchem, Hadders, Hansen y Woldring² informaron otros casos, y el profesor experto en huesos P. Rubin³ en 1964, en su libro sobre clasificación dinámica de las displasias óseas, informó sobre los siete casos de Van Buchem y cols.^{1,2,4} como una displasia diafisaria y la describió con los siguientes sinónimos: hiperfosfatasa crónica tardía, hyperostosis corticalis generalisata o enfermedad de Van Buchem, como se conoce actualmente¹⁻⁵. Se describe en niños y adultos, y la distribución por sexo es igual.

ASPECTOS CLÍNICOS

Durante la pubertad se observa un crecimiento del maxilar inferior que en la edad adulta es marcadamente grueso y con un ángulo amplio; llama la atención que no hay prognatismo y no es común la mala oclusión dentaria. La edad del diagnóstico oscila entre los 13 y 85 años; la apariencia facial simula acromegalia¹⁻⁷.

Otras publicaciones que clasificaron el conocimiento de esta enfermedad son los artículos iniciales de Fosmoe y cols.⁶, Van Buchem y cols.⁴ en 1971, Maroteaux y cols.⁷ en 1971, Scott y Gautby⁸ en 1974 y los seis casos de una familia japonesa descritos por Russell, Bizzozero y Omori⁹ en 1968. Scott y Gautby⁸ en su artículo describieron cambios a nivel de la médula ósea de los cuerpos vertebrales e informaron sobre los aspectos clínicos generales.

A nivel de los huesos largos, suelen ser dolorosos a la presión; no son frágiles, pero algunos casos son asintomáticos. Debido a la osteosclerosis de los agujeros craneales, algunos pacientes pueden consultar por parálisis facial, sordera y atrofia óptica⁹. Estas afectaciones de los nervios craneales suelen presentarse desde la infancia¹⁻⁹.

El examen de la dentición y la oclusión suele ser normal; al palpar el maxilar inferior se nota un engrosamiento. La estatura y la apariencia son normales, pero al avanzar la enfermedad y la edad, los aspectos clínicos y radiológicos confirman el diagnóstico^{1,2,4}. Los senos paranasales y las raíces dentarias pueden no ser visibles por el engrosamiento de los huesos. Desde la descripción de Van Buchem^{1,2,4} se han documentado 30 casos en una villa en Países Bajos; el estado portador de la enfermedad es desconocido. No se ha informado afectación de otros órganos como corazón, pulmón, tracto gastrointestinal o urogenital. La expectativa de vida suele ser normal sin comorbilidades¹⁰.

LABORATORIO

Solo se ha demostrado, en la mayoría de los pacientes, un incremento de la fosfatasa alcalina de origen óseo, aunque el sobrecrecimiento de los huesos sea lento^{1,2,4}. Los niveles de calcio, fósforo e hidroxiprolina son normales^{1,2,4}. Los exámenes hematológicos son normales. Según Van Lierop y cols.¹¹ en 2013, los niveles de esclerostina son bajos, pero los N-telopéptidos pueden estar elevados.

ETIOLOGÍA Y GENÉTICA

En 1962, Van Buchem y cols.², al informar sobre dos familias no relacionadas con dos niños afectados, concluyeron que la enfermedad se hereda de forma autosómica recesiva. Las displasias óseas esclerosantes relacionadas con el gen *SOST* incluyen la esclerosteosis y la enfermedad de Van Buchem, caracterizadas por un sobrecrecimiento óseo debido a un incremento de la formación ósea^{10,11}.

En los estudios de genética molecular se demos-

¹ Profesor Titular de la Facultad Medicina, Universidad Nacional, BogotáColombia

tró la presencia de una delección bialélica de 52-kb a nivel de la región reguladora del gen *SOST*^{10,11}. Dicha región contiene un elemento regulatorio de la transcripción de genes formadores de hueso y explica la ausencia de anomalías en los dedos en la enfermedad de Van Buchem, a diferencia de la esclerosteosis^{1,2}. La delección se encuentra localizada en el cromosoma 17 (q12-21); en dicha región existe el elemento *Mef2c*, esencial en la expresión ósea en adultos.

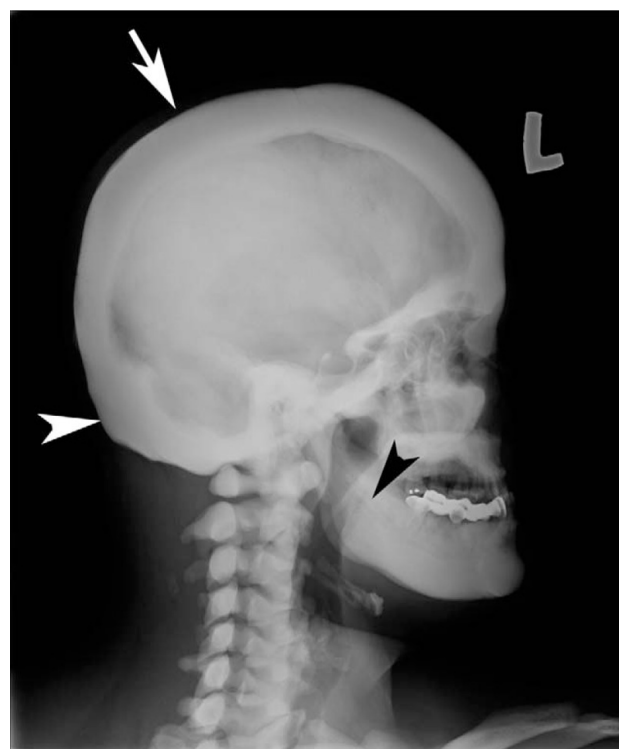
RADIOLOGÍA

Las radiografías del cráneo y del maxilar demuestran un marcado incremento de toda la bóveda craneal; en el maxilar inferior se observa un aumento simétrico de la densidad ósea^{1,2,4}. En las costillas se observa un estrechamiento de los canales medulares; en los huesos largos se nota un crecimiento de la aposición en forma simétrica. En la pelvis se documenta un aumento de la osteosclerosis, especialmente alrededor del acetábulo.

El engrosamiento cortical produce una densidad homogénea asociada a una estenosis del canal medular; es decir, la hiperostosis es selectivamente endosteal con huesos bien modelados¹⁻⁹. Los cuerpos vertebrales también se comprometen y el maxilar inferior se alarga con la edad¹⁻⁹. En los pocos estudios densitométricos, la masa ósea suele ser muy elevada, con T-score y Z-score que pueden alcanzar +5.0 (12).



Figura 1. Radiografía AP de cráneo que muestra una severa osteoesclerosis e hiperostosis (engrosamiento) de la mandíbula, con pérdida de la estructura ósea normal y obliteración de los senos paranasales.



Crédito de la imagen: Maugars Y, et al.; *Medicine* (Baltimore) (2017); bajo licencia Creative Commons CC BY 4.0.

Figura 2. Alteraciones craneofaciales patognomónicas. Radiografía lateral de cráneo que evidencia un engrosamiento y esclerosis marcados de la bóveda craneal

(flechas blancas). A nivel mandibular, destaca la pérdida de la escotadura antegonial normal y un aumento significativo del ángulo gonial, adoptando una morfología marcadamente obtusa (punta de flecha negra)

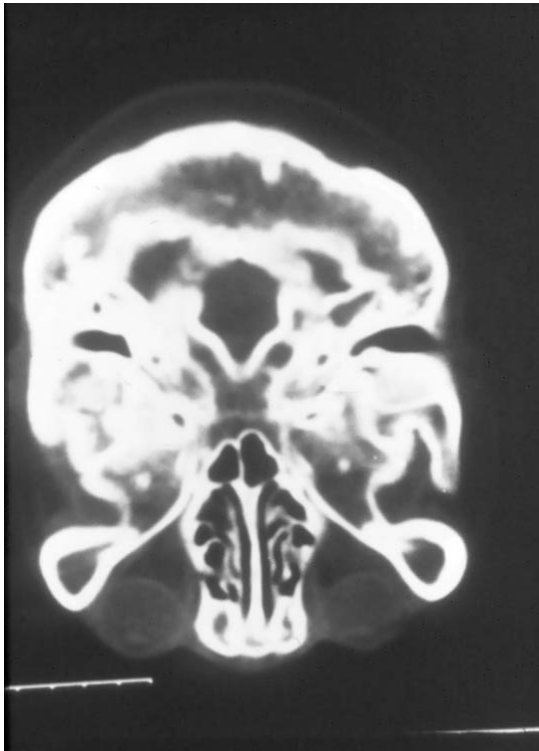


Figura 3. Tomografía Computarizada (TC) axial de cráneo que muestra una severa e hiperostosis generalizada de los huesos craneofaciales, con obliteración casi total de los senos paranasales y pérdida de la arquitectura ósea normal.

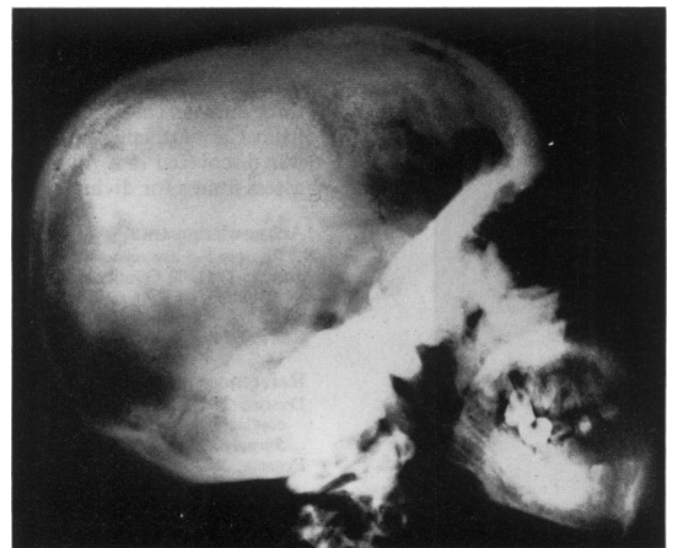


Figura 4. Enfermedad de Van Buchem. Incremento simétrico de la osteoesclerosis principalmente a nivel acetabular.



Crédito de la imagen: Maugars Y, et al.; *Medicine (Baltimore)* (2017); bajo licencia Creative Commons CC BY 4.0.

Figura 5. Hiperostosis endóstica diafisaria. Radiografía de huesos largos que demuestra el engrosamiento cortical masivo y simétrico a nivel de la diáfisis. Nótese la estenosis severa del canal medular, característica de la Enfermedad de Van Buchem, mientras que las regiones metafisiarias conservan un modelado relativamente normal



Crédito de la imagen: el-Salem AH, et al.; *Postgraduate Medical Journal* (2004).

Figura 6. Remodelado y esclerosis mandibular. Proyección radiológica enfocada en el maxilar inferior, donde se evidencia un engrosamiento cortical masivo y difuso. Este hallazgo es responsable de la prominencia facial característica en la edad adulta, la cual, a diferencia de la acromegalia, suele cursar con oclusión dentaria normal

HISTOPATOLOGÍA

Van Buchem y cols. ² en 1962 describieron los resultados post mortem de una mujer de 52 años y un par de gemelos afectados. El maxilar estaba alargado y los huesos largos, al seccionarlos, documentaron un engrosamiento de la corteza que afecta esencialmente el depósito endosteal. La histología demostró un aumento de la cantidad de hueso, de estructura esencialmente normal y con mineralización adecuada. En las biopsias óseas de pacientes con enfermedad de Van Buchem se documentó el incremento de la formación ósea y la carencia de expresión de esclerostina en los osteocitos; solo en una biopsia se demostró una leve coloración en los estudios de inmunohistoquímica^{6,10,11}.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento específico; se utilizan medicamentos para mejorar los síntomas y tratamiento quirúrgico para descomprimir los nervios craneales afectados o reconstruir el maxilar inferior^{1,8}. Van Lierop y cols. ¹³ en 2010 utilizaron glucocorticoides en un adulto con enfermedad de Van Buchem logrando suprimir la formación ósea; asimismo, en dos niños con la enfermedad se utilizaron cursos cortos de esteroides para la exacerbación de la parálisis facial. Se suele observar mejoría en algunos marcadores de crecimiento óseo, pero no hay una mejoría clínica definitiva.

TABLA COMPARATIVA: DISPLASIAS ESCLEROSANTES (WORTH, VAN BUCHEM Y ESCLEROSTEOSIS)

Característica	Síndrome de Worth (LRP5 HBM)	Enfermedad de Van Buchem	Esclerosteosis
Herencia	Autosómica Dominante	Autosómica Recesiva	Autosómica Recesiva
Gen Afectado	LRP5	SOST (deleción reguladora)	SOST (mutaciones nulas)
Fosfatasa Alcalina (ALP)	Típicamente Normal	Elevada	Elevada
Hallazgos Faciales	Torus palatinus, mandíbula ensanchada	Mandíbula prominente, ensanchada	Deformidad severa, mandíbula muy ensanchada
Sindactilia	Ausente	Ausente	Presente (característica clave)
Riesgo Neurológico	Bajo (~19%, puede ser cefalea/hipoacusia)	Frecuente (pares craneales, sordera, atrofia óptica)	Muy frecuente y severo (hipertensión endocraneana, parálisis facial)

REFERENCIAS.

1. Van Buchem FS, Hadders HN, Ubbens R. An uncommon familial systemic disease of the skeleton. *Acta Radiol.* 1955;44(2):109-19.
2. Van Buchem FS, Hadders HN, Hansen JF, Woltring MG. Hyperostosis corticalis generalisata: report of seven cases. *Am J Med.* 1962;33:387-97.
3. Rubin P. *Dynamic Classification of Bone Dysplasias.* Chicago: Year Book Medical Publishers; 1964.
4. Van Buchem FS. Hyperostosis corticalis generalisata. Eight new cases. *Acta Med Scand.* 1971;189(1-6):257-67.
5. Camurati M. Di un raro caso di osteite simmetrica ereditaria degli arti inferiori. *Chir Organi Mov.* 1922;6:662-5.
6. Fosmoe RJ, Holm RS, Roscoe CH. Van Buchem's disease (hyperostosis corticalis generalisata familiaris). A case report. *Radiology.* 1968;90(4):771-4.
7. Maroteaux P, Fontaine G, Scharfman W. L'hyperostose corticale généralisée. *Arch Fr Pediatr.* 1971;28(7):685-98.
8. Scott WC, Gautby TH. Hyperostosis corticalis generalisata familiaris. *Br J Radiol.* 1974;47(560):500-3.
9. Russell WJ, Bizzozero OJ, Omori Y. Idiopathic osteosclerosis. A report of 6 related cases. *Radiology.* 1968;90(1):70-6.
10. Appelman-Dijkstra NM, Hamdy NA. SOST-Related Sclerosing Bone Dysplasias. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993-2022.
11. van Lierop AH, Hamdy NA, van Egmond ME, Bakker E, Dijkers F, Papapoulos SE. Van Buchem disease: clinical, biochemical, and densitometric features of patients and disease carriers. *J Bone Miner Res.* 2013;28(4):848-54.
12. Beighton P, Barnard A, Hamersma H, van der Wath A. The syndromic status of sclerosteosis and van Buchem disease. *Clin Genet.* 1984;25(2):175-81.
13. van Lierop AH, Hamdy NA, Papapoulos SE. Glucocorticoids are not always deleterious for bone. *J Bone Miner Res.* 2010;25(12):2796-800.

HIPEROSTOSIS CORTICAL GENERALIZADA

Antonio Iglesias-Gamarra¹

INTRODUCCIÓN

Al analizar las diversas publicaciones empleadas para estudiar las hiperostosis óseas, encontramos que, en 1778, Jourdain¹ describe el caso de un cirujano que, a la edad de 12 años (en 1734), empezó a notar un crecimiento lento del maxilar inferior y de otros huesos de la cara y del cráneo, produciéndole exoftalmos y una apariencia monstruosa. A los 20 años, comenzó a perder agudeza visual y murió a los 45. Posteriormente, otro caso fue estudiado por Lebert². En la historia de la medicina se conoce como “cráneo de Lebert”: pesó 4250 gramos y solo el maxilar inferior alcanzó 1500 gramos. Llamó la atención el engrosamiento de la bóveda craneana. Podría tratarse de un caso de enfermedad de Paget ósea polioestótica o de esclerosteosis.

En 1891, Arnold³ describe a un hombre de 48 años a quien le practicó necropsia y notó que la cortical de los huesos largos de los miembros, las manos y los pies estaba engrosada a expensas del tejido óseo subperióstico a nivel de la diáfisis. En la historia clínica del paciente se anotaba que los miembros, las manos y los pies habían empezado a crecerle 30 años antes de su muerte. A su vez, presentaba cambios cutáneos compatibles con paquidermia, lo que plantea la posibilidad de acromegalia o paquidermoperiostosis.

En 1929, Engelmann⁴ informó acerca de un niño que consultó por dolor en miembros inferiores e incapacidad para la marcha debido al cansancio, y que, al examen físico, mostraba un aumento del diámetro de los huesos en dichos miembros, con compromiso de la diáfisis y del canal medular, lo que ocasionaba un síndrome anémico.

En 1950, Halliday⁵ describe el caso de una niña de 10 años con cambios de hiperostosis a nivel del cráneo, el maxilar inferior y las costillas, asociados a atrofia del nervio óptico y a sordera neurosensorial.

En 1955, Van Buchem, Hadders y Ubbens⁶ informaron siete casos y describieron algunos detalles de la

misma entidad. Solo en 1971, Van Buchem documentó ocho casos nuevos, descendientes de tres familias que al parecer estaban relacionadas genéticamente, por lo que se planteó un origen hereditario y se propuso una herencia autosómica recesiva [7]. Describe tres niños de 10, 8 y 7 años con la enfermedad; todos presentaban parálisis facial —bilateral en el adulto y unilateral en los niños—. Además, los niveles de fosfatasa alcalina se encontraron ligeramente elevados en los dos adultos. En los niños, llamó la atención que el primer caso se asoció con alcaptonuria y amaurosis congénita (enfermedad de Leber).

Se describió un par de hermanos con una enfermedad ósea diferente, caracterizada por hiperostosis cortical en todos los huesos tubulares largos y en el cráneo, así como por atrofia del nervio óptico y sordera. En 1958, Truswell [8] describió dos casos de una enfermedad que parecía osteopetrosis, pero se asociaba a sindactilia, por lo que la propusieron como variante. En 1967, Hansen [9] propuso el término esclerosteosis para la nueva entidad.

En 1992, Villarreal, Murphy, Teitelbaum, Arens y Whyte [10] informaron en San Luis (Estados Unidos) sobre dos consumidores de drogas intravenosas que consultaron por dolores en los miembros inferiores y presentaban una osteosclerosis difusa y dolorosa, asociada a infección por hepatitis C. Además, estudiaron a 107 individuos que consumían drogas intravenosas y no observaron ningún caso. Lo interesante es que uno de los pacientes había tenido estudios radiológicos en la adolescencia en los que no se detectó osteosclerosis. Este paciente fue identificado como el cuarto caso de osteosclerosis relacionado con el abuso de drogas intravenosas, y todos eran seropositivos para hepatitis C en EE. UU. La infección por hepatitis C es común, mientras que la osteosclerosis es rara.

Los autores plantean la posibilidad de que el virus de la hepatitis C tenga alguna relación de causalidad, pero consideran esto especulativo. Observaron un engrosamiento del periostio, el endostio y los huesos

¹ Profesor Titular de la Facultad Medicina, Universidad Nacional, BogotáColombia

trabeculares en el esqueleto; excepto en el cráneo, fueron dolorosos los huesos del antebrazo. Los estudios de masa ósea mostraron valores entre el 200% y el 300% del rango normal para la edad y el sexo. Se administró calcitonina para el dolor, con remisión espontánea de la sintomatología.

En 2003, Carlos Hernández-Cassis, Claudia K. Vogel, Tatiana Hernández, Michael J. Econs, Melitza Iglesias y Antonio Iglesias-Gamarra describieron una entidad denominada Autosomal Dominant Hyperostosis/Osteosclerosis with High Serum Alkaline Phosphatase Activity en el Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism [11]. Se informaron ocho pacientes de una misma familia. La densidad ósea en los sujetos afectados osciló entre 2,4 y 7,3 desviaciones estándar por encima del valor normal según la edad y el sexo. En todos ellos se investigó la infección por hepatitis A y B, sin encontrar asociación. Además, todos presentaron compromiso craneal. Esto permite concluir que nuestros pacientes presentan hiperostosis con osteosclerosis de tipo dominante, sin displasia ósea, estableciéndose así una nueva entidad ósea.

El aumento de la densidad del tejido óseo, conocido como osteosclerosis u osteocondensación, es una condición que puede presentarse de forma generalizada o localizada. Las causas son múltiples y pueden incluir algunas displasias óseas (conocidas como displasias esclerosantes) o diversas entidades de origen genético, metabólico, endocrinológico, hematológico y tóxico-ambiental. A pesar de los avances de la medicina, muchas de estas entidades siguen siendo de etiología incierta.

Las hiperostosis corticales (o hiperostosis endosteales) podrían considerarse una forma de osteocondensación debida a un incremento de la síntesis de hueso subcortical, lo cual genera una capa cortical amplia que oblitera parcialmente la porción trabecular [12]. Existe confusión en la literatura médica acerca de la definición y clasificación de estas patologías, aspecto crucial para el clínico que las estudia.

Una presentación interesante es la hiperostosis endosteal dolorosa no asociada a defectos de modelado óseo, localizada en tibia y peroné, sin alteraciones periostiales y con respuesta dramática a la calcitonina. Este es el motivo del presente informe,

en el que además discutimos aspectos etiológicos y clasificatorios para una comprensión más clara, orientada a la investigación futura.

Recientemente propusimos una clasificación de estas entidades [13], que tras nuevos conocimientos y el seguimiento de nuestros pacientes hemos modificado (véase Tabla 1). Dividimos las hiperostosis endosteales en dos grupos:

1. Asociadas a defectos de modelado óseo.
2. No asociadas a defectos de modelado, diferenciándolas de las displasias esqueléticas (mutaciones en colágeno tipo I y II).

Hace 25 años, identificamos un paciente diagnosticado a los 53 años —hoy de 78 años— que consultó por cefalea y dolores óseos en miembros inferiores. La radiografía de cráneo mostró una lesión en la base; la radiografía esquelética reveló hiperostosis endosteal difusa en los huesos largos e imágenes osteocondensantes en pelvis, columna, clavícula y escápula. Dado el hallazgo de un *torus palatinus*, pensamos inicialmente en enfermedad de Van Buchem y publicamos el caso en Salud Uninorte (1998) [14]. Al estudiar su familia, hallamos ocho pacientes afectados, todos con niveles elevados de fosfatasa alcalina, pérdida del canal medular y desaparición del díploe, sin reacción periostal ni alteraciones hematopoyéticas. También observamos osteosclerosis en cuerpos vertebrales, costillas, pelvis, mandíbula, clavícula y escápula. No hubo dismorfismo, anormalidades faciales, fracturas ni compromiso de pares craneales. El patrón de herencia resultó autosómico dominante, con gran actividad osteoblástica. En 1996 publicamos esta variante en REEMO y, el 4 de junio de 2003, en el Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.

CONCLUSIÓN

En la literatura se describen “displasias esclerosantes”, en las que un defecto de modelado se asocia a un aumento de densidad ósea, con patogenias distintas (morfogénesis vs. remodelado óseo). Las entidades de Van Buchem, Truswell-Hansen, Worth-Wollin, Nakamura y Camurati-Engelmann (displasia diafisaria progresiva) forman la clasificación de Greenspan (1991), basada en el hueso de origen intramembranoso. Respecto a la hiperostosis endosteal sin alteración del modelado, existen dos formas: generalizada (informe de 1998) y limitada (presente trabajo). El término hiperostosis denota

hipertrofia o deformación localizada o difusa de uno o más huesos. Aunque algunos autores han sugerido una posible asociación con hepatitis C o Epstein-Barr, nuestra experiencia de 18 años no ha encontrado vínculo vírico ni marcadores serológicos positivos.

El diagnóstico diferencial incluye la esclerosis diafisaria múltiple hereditaria (enfermedad de Ribbing, 1949), asimétrica en fémur, tibia y peroné; y la osteosclerosis intramedular descrita por Abdul-Karim et al. (1998).

HISTORIA

F. S. P. Van Buchem, H. N. Hadders y R. Ubbens [6], profesores de la Universidad de Groningen en Países Bajos (director del departamento de medicina y patólogo), informan dos casos, hermana y hermano gemelos, con una enfermedad ósea no descrita hasta el año de 1955 en *Acta Radiologica*, como “an uncommon familial systemic disease of the skeleton”. Describen magistralmente las historias clínicas de un paciente de 48 años y una paciente de 52 años. Los pacientes hasta los 10 años tuvieron un crecimiento normal, pero el paciente a los 25 años notó un maxilar protuberante; a los 37 años ya no podía ver adecuadamente. En el examen le encontraron un papiledema y pensaron en una acromegalia; además se cansaba fácilmente y tenía vértigo, dificultad para caminar y para hablar; posteriormente presentó sordera. Los dientes no tuvieron problemas; en el examen físico se notó un discreto exoftalmos y las clavículas eran protuberantes. El examen neurológico era normal y las pruebas de laboratorio como calcio, fósforo y ACTH fueron normales, excepto la fosfatasa alcalina total que estaba ligeramente aumentada [6].

En la radiografía de tórax se observa un engrosamiento de las clavículas y un aumento del grosor y densidad del húmero izquierdo. La paciente de 52 años tenía una “deficiencia mental”, de acuerdo con su historia clínica; hasta los 10 años era aparentemente normal, pero a los 20 años tenía un maxilar inferior protuberante, los ojos con algo de exoftalmos y, a partir de esta edad, empezó a presentar sordera asociada con una disminución de la agudeza visual. A los 40 años quedó sorda y ciega; la cabeza era protuberante y la apertura bucal estaba disminuida. En la radiografía de tórax se observaban las clavículas gruesas y aumentadas de tamaño. La paciente murió

por una neumonía y se le practicó la autopsia. Los hallazgos más importantes estuvieron en los huesos: en el cráneo se observó un engrosamiento de la calota y la base, con el maxilar inferior aumentado de tamaño. En las diáfisis de los huesos largos se evidenció engrosamiento diafisario, respetando las epífisis. El análisis histológico reveló hueso lamelar normal, sin alteraciones en osteoblastos ni osteoclastos. En el diagnóstico diferencial, los autores descartaron patologías como osteopetrosis, osteomielosclerosis e hiperostosis cortical con paquidermia. Finalmente, consideraron la osteopatía hiperostósica múltiple infantil, denominación empleada por Uehlinger para la enfermedad de Engelmann-Camurati [6].

Posteriormente en 1962, Van Buchem, Hadders y Hansen [15] informan siete pacientes y denominan a la entidad “Hyperostosis corticalis generalisata”. Esta enfermedad se caracteriza por osteosclerosis del maxilar con incremento del ángulo gonial y del tamaño, pero sin maloclusión o prognatismo. El cráneo no está aumentado de tamaño y no hay compromiso de los huesos faciales; presenta esclerosis endosteal de la diáfisis de los huesos largos con engrosamiento cortical a expensas de la cavidad medular. El contorno de los huesos largos es regular y se observa esclerosis a nivel de los acetábulos; se demostró un incremento de los niveles de la fosfatasa alcalina ósea [15].

En 1968, Fosmoe, Holm y Roscoe [16] describieron un caso denominándolo enfermedad de Van Buchem. Sin embargo, Worth y Wollin [17] ya habían informado en 1966 sobre la hiperostosis cortical generalizada congénita, y en 1972 Dyson [18] también empleó el epónimo “enfermedad de Van Buchem”.

Pierre Maroteaux, Fontaine, Scharfman y colaboradores [19] propusieron en 1971 que la enfermedad se transmitía por vía autosómica dominante; no obstante, este concepto fue refutado posteriormente al identificarse la patología como autosómica recesiva mediante el estudio de ocho nuevos casos en la isla de Urk (Países Bajos) en 1971 [7]. En 1976, Van Buchem documentó en una monografía a 15 pacientes holandeses, demostrando que la enfermedad tenía herencia autosómica recesiva [20]. Finalmente, en 1974, Spranger y colegas [21] utilizaron el término “hiperostosis cortical generalizada” para referirse a ambos tipos de herencia.

En el mismo artículo, Van Buchem y cols. [6] informan que estos casos se parecen a los que reportó Jourdain [1] en 1778 y posteriormente Lebert [2] en 1867. También mencionado por Virchow, se describe el caso del hijo de un cirujano que a la edad de 12 años, en 1734, mostró un crecimiento del maxilar derecho que le ocasionó una oclusión completa de la nariz, por lo que solo podía respirar por la boca; empezó a quedar ciego y murió a los 45 años. Lebert [2] pintó el cráneo del paciente. Similares observaciones fueron realizadas por Halliday [5] en una niña de 10 años; Arnold [3] describe a un hombre de 48 años, quien informa el crecimiento de los huesos de las manos y pies.

Ya definido el concepto de la enfermedad de Van Buchem como hiperostosis endosteal por Spranger y cols. [21] en 1974 y establecida la existencia de la forma autosómica dominante y recesiva; en 1976, Beal [22] describe 14 pacientes en cuatro generaciones con hiperostosis endosteal; Lapresle y cols. [23] en 1976, reportan 8 casos en cuatro generaciones; Owens [24] en 1976 y Dyson [18] en 1972 observaron 5 familias en 3 generaciones. Gorlin y cols. [25] utilizan los términos osteosclerosis autosómica dominante para la enfermedad. Eastman y Bixler [26] informan en 1977 que la herencia fue autosómica dominante en varias familias.

En la versión de la nomenclatura de 1977, este tipo de patología se subdividió en la forma autosómica dominante (tipo Worth) y la autosómica recesiva (enfermedad de Van Buchem); se enfatiza que a veces ni por la clínica ni por los aspectos radiológicos se logra diferenciarlas. Concluyen que en la mayoría de los huesos se documentó una marcada hiperplasia de la cortical, con aumento del tamaño óseo y una reducción de la cavidad medular. El engrosamiento de la cortical de los huesos se observó en la diáfisis de los huesos largos, los huesos metacarpianos, metatarsianos y falanges. No se observó ningún compromiso de otros órganos y solo se encontró un incremento leve de la fosfatasa alcalina total. Los autores, al final, plantearon que sus pacientes se parecen a los casos de enfermedad de Engelmann-Camurati.

Además de la descripción de los 2 pacientes por Van Buchem y cols. [6], se mencionan históricamente los casos informados por Jourdain en 1778; Lebert en 1857; Virchow en 1865; Uehlinger en 1943, quien describe la hiperostosis generalizada con paquider-

mia; Neuhauser en 1949; Stodtmeister y cols. en 1953; Halliday en 1950; Evans en 1953, quien describe la leontiasis ósea (término utilizado por Gerlander en 1946); Arnold en 1893; Cocchi y cols. en 1951; Engelmann en 1929 y Ribbing en 1949.

Al revisar la literatura sobre esta enfermedad, es preferible denominarla enfermedad de Van Buchem o hiperostosis cortical, en lugar de utilizar la denominación hiperostosis endosteal. Además de los descendientes holandeses, la enfermedad se ha descrito en Alemania, Estados Unidos, Reino Unido, Italia y Colombia.

ORIGEN DE LA ENFERMEDAD

La enfermedad se describe especialmente en Países Bajos, pero también se ha reportado en Alemania. El origen se sitúa en una isla que conformó un villorrio que padeció en 1637 una plaga que diezmó su población, de 2300 habitantes a 151. La mayoría de la población descrita por Van Buchem descendía de este villorrio, especialmente de los mismos ancestros de un matrimonio realizado en 1751, de acuerdo con lo informado por Van Hull y cols. [27] en 1998 en el artículo de Van Egmond y cols. [28] sobre una causa rara de parálisis facial en niños, ya que todos los pacientes eran descendientes de la pareja de 1751, cuyos matrimonios eran endogámicos. En 75 parejas del siglo XVII, Van Buchem describe que los familiares tienen un patrón genético autosómico recesivo. Maroteaux y cols. [19] en 1971 la describen en una familia francesa; Worth y Wollin [17] en 1966, en pacientes procedentes de Edward County (Canadá), descendientes de una familia donde no hay pruebas de consanguinidad en 150-200 años.

PATOGÉNESIS DE LA ENFERMEDAD DE VAN BUCHEM

Explicar la patogénesis de estas enfermedades es bastante complejo. H. Rasmussen y P. Bordier [29] plantean en 1973 la base celular de las enfermedades metabólicas óseas. Eastman y cols. [26] en 1977, junto a los artículos de Bordier y Rasmussen, plantean que una célula osteoprogenitora pudiese originar las tres líneas celulares: osteoclastos, osteoblastos y osteocitos. Cuando se inicia la enfermedad, la célula progenitora se encuentra en la superficie y el osteoclasto se transforma rápidamente; los mecanismos de resorción ósea se limitan, por lo que predomina la actividad osteoblástica.

La esclerostina es responsable de inhibir la for-

mación ósea; la mutación del gen SOST induce una deficiencia de esta proteína, por ello se asocia con un incremento de la masa ósea sin aumento de la resorción. Este desbalance resulta en un incremento de la masa ósea. La mutación del SOST consiste en una delección de 52 kb y 35 kb. La delección afecta una región potenciadora (enhancer) que es importante para la expresión de la esclerostina; su ausencia produce una expresión reducida de la misma. Esta es una glicoproteína que inhibe la señal canónica Wnt, que activa el receptor LRP5/6; por esta vía se previene la formación excesiva de hueso. Al generarse la mutación, se modifica el receptor y causa la esclerosteosis. Al aumentarse la producción ósea, la mutación se localiza en el tercer dominio del LRP4, alterando la unión LRP4-esclerostina; los pacientes con mutación en LRP4 tienen datos radiológicos, bioquímicos y clínicos similares a los de la mutación SOST, excepto por la elevación de la esclerostina. Esta es el blanco de un anticuerpo monoclonal que puede utilizarse para neutralizar su efecto.

ASPECTOS CLÍNICOS

Este incremento de la formación ósea genera una osteocondensación u osteosclerosis. De acuerdo con la semántica, prefiero el uso de osteocondensación del esqueleto, específicamente en el cráneo, huesos de la cara, maxilar inferior, costillas, clavículas, diáfisis de los huesos largos, arcos neurales y procesos espinosos de los cuerpos vertebrales. El incremento de la formación ósea en la cara lesiona la salida de los nervios craneales, produciendo parálisis facial, sordera, ceguera y pérdida del olfato. Todas estas alteraciones son secundarias a la mutación en la posición 52kb con expresión defectuosa de SOST. Se observa hiperostosis del cráneo y huesos tubulares en forma generalizada (respetando la epífisis), elongamiento progresivo de la mandíbula, compromiso de los neuroforámenes en la base del cráneo y dolor en los huesos largos a la presión (osteotopos), sin fracturas. Los huesos largos a la presión (osteotopos), sin fracturas.

La estenosis del canal medular es la principal característica radiológica, con engrosamiento cortical dependiente del endostio. También está presente la obliteración del diploe con esclerosis simétrica del cráneo; la neumatización de los senos paranasales es normal. El esqueleto axial es menos afectado; la

esclerosis homogénea de los cuerpos vertebrales y procesos espinosos son características típicas. Se diferencia de la esclerosteosis por la ausencia de sindactilia (entre el segundo y tercer dedo), displasias en las uñas e incremento anormal del peso y la talla (aparición de gigantismo). Algunas de las familias informadas por Worth y Wollin [17] y por Maroteaux y cols. [19] tenían torus palatinus.

Una de las características para el diagnóstico de la enfermedad de Van Buchem (EVB) es el aumento progresivo y asimétrico del maxilar en la niñez o adolescencia de forma asintomática, acompañado de prominencia de la frente y puente nasal amplio con obstrucción nasal. El crecimiento óseo afecta los forámenes de salida de los pares craneales (como el VII y VIII). Desde el punto de vista intelectual, no presentan alteraciones. Los niveles de fosfatasa alcalina sérica son a veces elevados en la herencia recesiva, pero normales en la dominante.

El artículo de Shargorodsky y cols. [30] sobre parálisis facial indica que en el 70% de los casos se deben descartar procesos infecciosos o congénitos, pero especialmente debemos considerar la EVB y otras enfermedades condensantes. En las patologías que generan osteocondensación, ciertos fenotipos orientan al clínico:

- Aumento no sintomático del maxilar inferior.
- Esclerosis a nivel de la calota y base del cráneo; es esencial que, en los pacientes con cefalea, se les solicite una RX simple de cráneo, ya que el médico, al observar una osteocondensación u osteosclerosis, suele pensar que está frente a una enfermedad que debe ser estudiada.
- Dolores óseos. En estos casos, con una radiografía simple de un hueso, se suele observar un aumento de la diáfisis (hiperostosis endosteal).

A continuación analizaremos las características de los huesos:

Cráneo: El calvario es ancho, esclerótico y uniforme; la base es densa y obstruye forámenes craneales. La silla turca puede expandirse (simulando adenoma de hipófisis). El maxilar es osteodenso con crecimiento asimétrico y maloclusión. El calvario puede alcan-

zar 3.3 cm de grosor con pérdida del dúplex cortical.
Columna: Cuerpos vertebrales y pedículos escleróticos, pero sin distorsión y de forma uniforme.
Tórax: Clavículas y costillas osteoscleróticas y aumentadas de tamaño.
Escápulas: Escleróticas, pero sin aumento de tamaño.
Pelvis: Osteosclerótica con condensación de los acetábulos.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

La enfermedad de Van Buchem se puede confundir con varias enfermedades óseas osteocondensantes como:

- i. **Esclerosteosis:** Enfermedad mucho más agresiva a nivel del esqueleto, pero se asocia a malformaciones de las manos y pies. En las manos se observa sindactilia, arachnodactilia, desviación de las falanges terminales hacia la región radial, uñas ausentes o displasias.
- j. **Osteopetrosis:** La tipo I, que es la osteopetrosis autosómica dominante. El incremento de la masa ósea se debe a la mutación del gen LRP5 (ver capítulo sobre osteopetrosis).
- k. **Displasia diafisaria progresiva (enfermedad de Camurati-Engelmann):** Debido a la hiperostosis progresiva cortical que afecta tanto el periostio como las superficies endosteales de la diáfisis de los huesos tubulares largos. Las costillas, el cráneo y las vértebras suelen estar afectados. Los pacientes manifiestan dolor musculoesquelético, debilidad muscular y marcha de pato; se hereda en forma dominante.d. Enfermedad de Worth-Wollin
- l. **Enfermedad de Worth-Wollin:** Es un trastorno autosómico dominante generado por mutación heterocigota del LRP5 V171 con alteración de la inhibición normal de la vía de señalización doble Wnt/LRP5/beta-catenina; el LRP5 no interactúa con el antagonista DKK1, fracasando la inhibición beta-catenina, y predominando la formación ósea. Este fenotipo de síndrome de alta masa ósea tiene presentación clínica benigna y el compromiso facial no es constante, al igual que el compromiso neurológico. Radiológicamente se caracteriza por hiperostosis cráneo-tubular; el compromiso axial es menos marcado, con incremento homogéneo de la densidad vertebral.

m. **Displasia craneometafisaria:** Esta displasia ósea parece ser la causa de las primeras descripciones, ya que la descripción de esta patología se hizo en un fémur y una tibia desenterradas por Smith y Jones en un cementerio nubio en el año 1902. Es un trastorno autosómico dominante generado por mutaciones inactivantes en ANKH, con abolición o disminución marcada del flujo hacia el espacio extracelular de pirofosfato y el incremento en la mineralización ósea. Se caracteriza por hiperostosis difusa simétrica progresiva del cráneo, ensanchamiento progresivo del cráneo, y compromiso de las metafisis de los huesos largos y adelgazamiento intramedular.

COMENTARIOS

De acuerdo con el libro de Beighton en 1977, se informa sobre el caso descrito por Scott y Gautby en 1974, quienes revisan los aspectos clínicos, radiológicos, genéticos y patológicos; puntualizan que la forma dominante tiende a ser benigna, a pesar del sobrecrecimiento del maxilar inferior, en contraste con la formación facial más grave asociada a la compresión de los pares craneales en la forma recesiva. Esta forma se puede confundir con la esclerosteosis, pero esta entidad se asocia a gigantismo y sindactilia y también podría tener dificultades con el diagnóstico de las displasias craneodiafisarias; pero esta última afecta más el cráneo y los huesos corticales no son tan hiperostóticos.

TRATAMIENTO

El tratamiento de las hiperostosis corticales es sintomático; la descompresión quirúrgica del nervio facial se ha realizado en estos pacientes, pero la cirugía técnicamente es difícil por los huesos muy duros y en muchos casos se produce recurrencia. El incremento de la presión intracraneal puede generar la muerte de los pacientes; para ello se les practican drenajes ventrículo-peritoneales. La estenosis del canal medular también crea complicaciones; para ello se utiliza descompresión quirúrgica y cirugía para la estenosis de los meatos. Se han utilizado los glucocorticoides para tratar algunos pacientes con el objetivo de evitar la formación ósea; pero el uso crónico de estos medicamentos debe ser bien analizado si los pacientes son niños en crecimiento.

LABORATORIO

Al estudiar los marcadores bioquímicos sobre formación ósea, como la osteocalcina, el PINP (pro péptido) y la fosfatasa alcalina ósea específica, se encontraron valores altos; a diferencia de los marcadores de resorción ósea como los telopéptidos Carboxiterminal alfa1, cadena tipo1 del colágeno (sCTx), se encontraron en un rango normal; al igual que la hidroxiprolina. Llama la atención que los niveles de fosfatasa alcalina total son normales. La densidad mineral ósea (densitometría: el Z score y T score están incrementados). En la hiperostosis cortical, los niveles de esclerostina suelen no detectarse y suele estar relacionado con el efecto genético sobre estos pacientes; los niveles de calcio, fósforo, 25-OH-D3 y parathormona no difieren entre los pacientes y los portadores.

HIPEROSTOSIS CORTICAL INFANTIL (ENFERMEDAD DE CAFFEY-SILVERMAN)

Al analizar las diferentes publicaciones de esta entidad, especialmente la primera, cuyos autores fueron William Silverman y John Caffey (este último trabajaba en el Babies Hospital de Nueva York), quienes desde 1929 hasta 1945 recopilaron varios casos que tenían en común formación ósea a nivel de los huesos largos, específicamente en el periostio, sin ningún antecedente de intoxicación por vitamina A ni sífilis congénita. Un año después, John Caffey define las tres características de esta enfermedad como son:

44. Dolores a nivel del tejido celular subcutáneo.
45. Engrosamiento de la cortical ósea, pero especialmente a nivel del periostio, y que aparece en los tres primeros meses de vida.
46. Los huesos que se comprometen son el radio, cúbito, clavícula y el maxilar inferior.

Al revisar estos casos, no queda claro el concepto de hiperostosis cortical, sino más bien una periostitis atípica de la infancia. Después de la publicación de 1945, Caffey describe en 1946 otros diez casos. Smith, Potter y Silverman en San Francisco reconocen y describen siete casos similares. En el informe de un caso publicado por Nathan Goluboff en 1950, y al analizar las radiografías de huesos largos, reja costal y fémures, se observa claramente el compromiso a nivel del periostio de los huesos largos.

ANEXO

Figura 1(A,B,C,D)

Paciente de sexo masculino, de 20 años que consulta por dolor en miembro inferior derecho, al practicársele una radiografía de la pierna derecha, se observa un aumento del 1/3 medio de la tibia derecha en la gammagrafía ósea se aprecia un aumento del radionúclido a nivel de la tibia derecha en una tomografía de la pierna derecha se nota la cortical diafisaria con un aumento localizado, es una rarefacción ósea a más intensa en la cortical comprometida.



Figura1A.

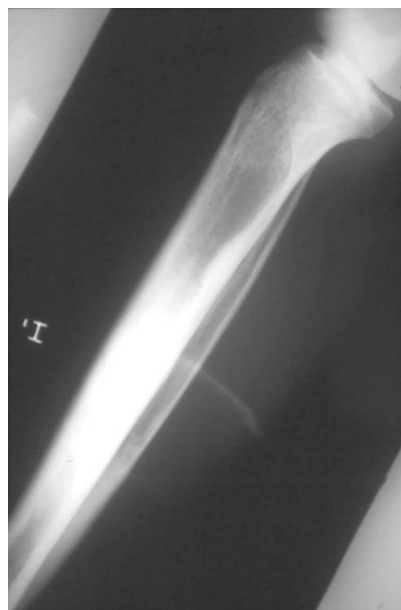


Figura1B

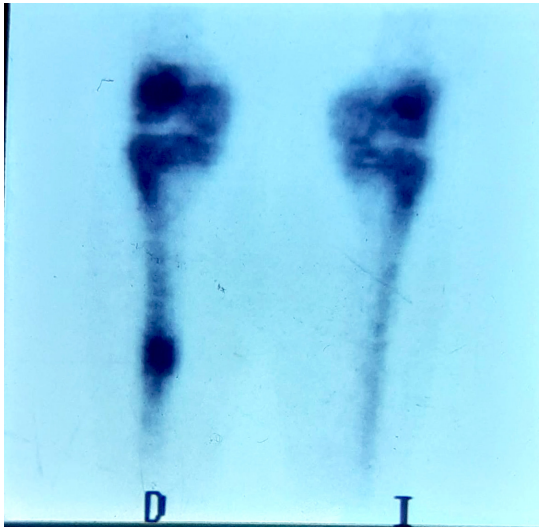


Figura1C

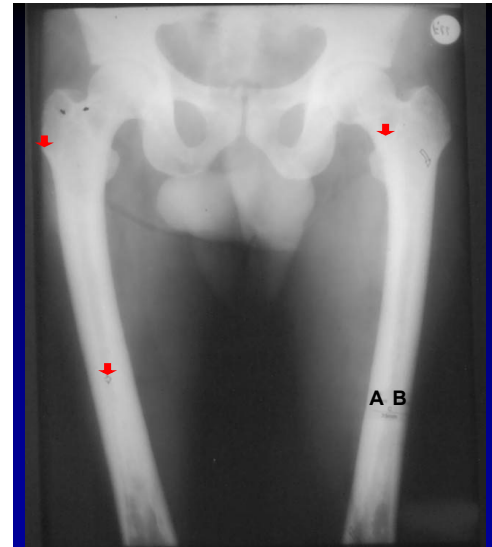


Fig 2: En la radiografía de los femures se observa una hiperostosis endosteal, secundario a una enfermedad de Van Buchem.

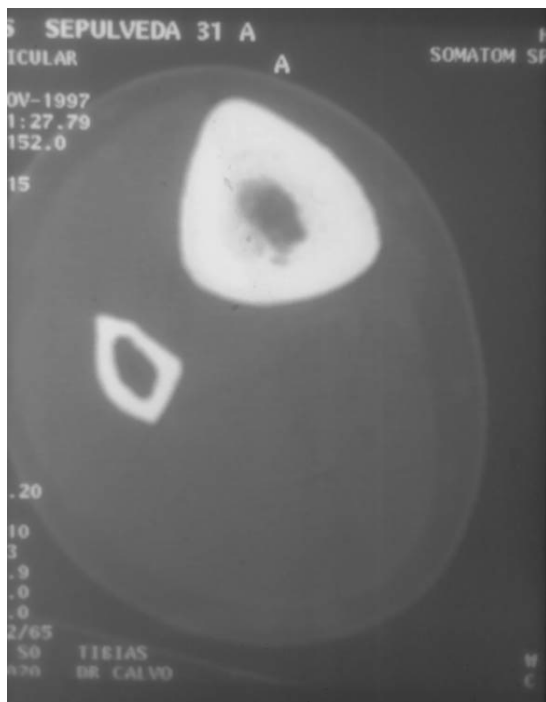


Figura1D

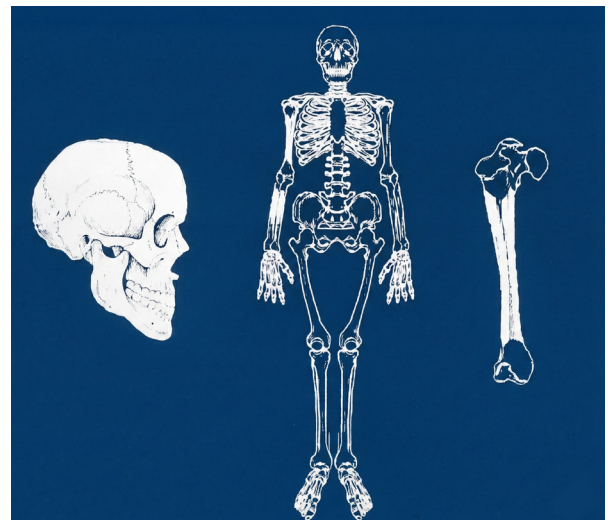


Figura 3. Esquema de las manifestaciones morfológicas de la Hiperostosis Cortical Generalizada (Enfermedad de Van Buchem). A la izquierda, silueta craneal mostrando el engrosamiento de la bóveda y el característico sobrecrecimiento mandibular (prognatismo). En el centro, vista general del esqueleto destacando la naturaleza sistémica de la afección. A la derecha, detalle de un fémur evidenciando el engrosamiento de la cortical diafisaria con respecto de las epífisis.

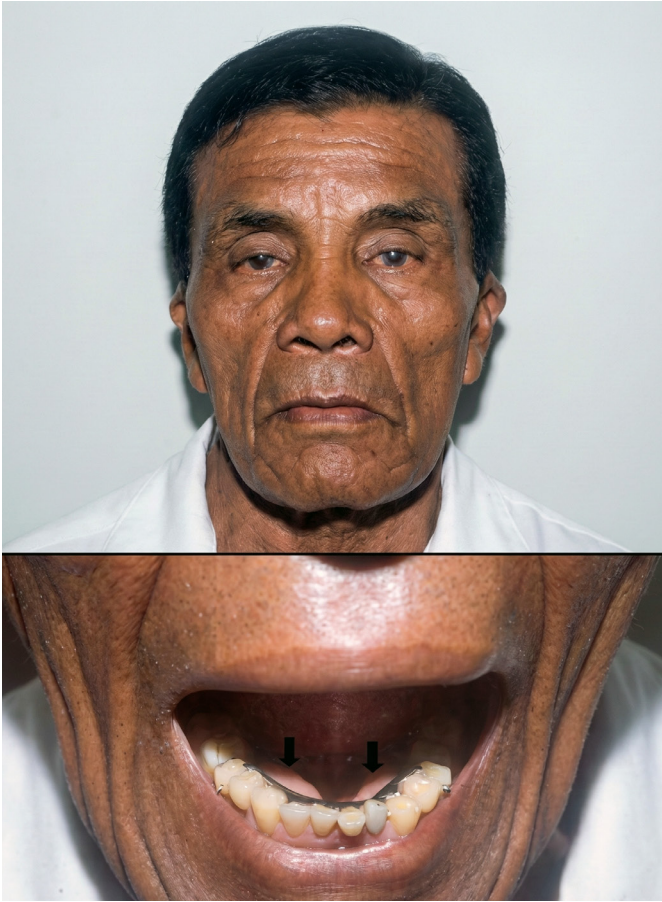


Figura 4. Manifestaciones clínicas craneofaciales. Arriba: Paciente con facies característica de la enfermedad de Van Buchem; nótese el ensanchamiento del puente nasal y la apariencia acromegaloide leve sin gigantismo. Abajo: Vista intraoral de la mandíbula; las flechas señalan exostosis óseas (crecimiento de hueso) en la cara lingual de la mandíbula, reflejo de la hiperostosis y el engrosamiento del maxilar inferior descritos en la patología.



Figura 5. Radiografía anteroposterior de cráneo. Se observa una osteoesclerosis difusa y marcada que compromete la base del cráneo y los huesos faciales. Nótese la densidad homogénea del hueso ("cráneo de marfil"), lo cual se correlaciona con la obliteración del diploe y el engrosamiento cortical característico de la hiperostosis cortical generalizada



Figura 6. Hiperostosis craneal severa. La imagen evidencia un aumento masivo de la densidad ósea, especialmente en la base del cráneo. Este engrosamiento óseo es el responsable fisiopatológico de la estenosis de los agujeros de la base del cráneo, causando la compresión de pares craneales (parálisis facial y sordera) descrita en la historia natural de la enfermedad.

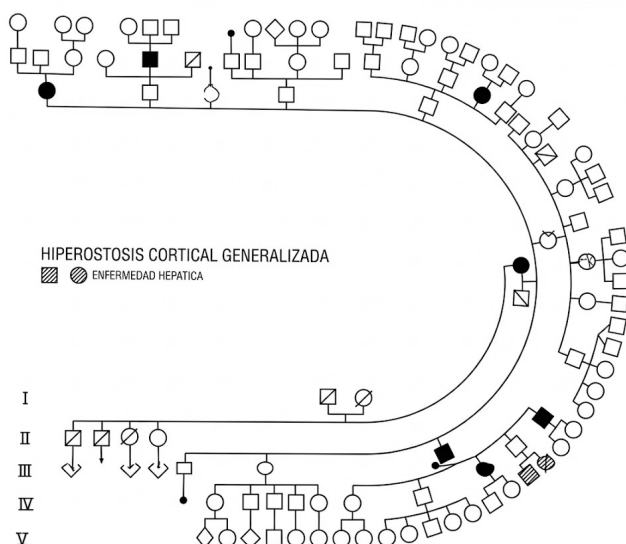


Figura 7. Heredograma familiar (Pedigree). Representación gráfica de cinco generaciones (I-V) de la familia estudiada. Los símbolos rellenos (negros) identifican a los individuos afectados por Hiperostosis Cortical Generalizada, mostrando un patrón de transmisión vertical compatible con una herencia autosómica dominante. Los símbolos tramados indican antecedentes de enfermedad hepática, variable que fue investigada para descartar causas virales.



Figura 8 Radiografía anteroposterior de pelvis. Se evidencia una osteosclerosis difusa que compromete los huesos ilíacos y el sacro. Las flechas señalan las áreas de mayor densidad: nótese la condensación de los acetábulos (flecha superior) y el marcado engrosamiento cortical en la diáfisis proximal del fémur (flecha inferior), con reducción del canal medular.

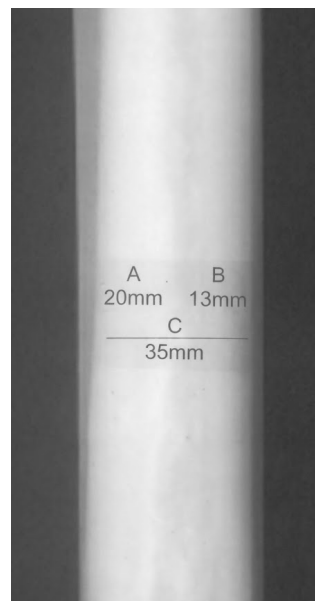


Figura 9. Morfometría de la diáfisis tibial. Corte tomográfico con mediciones que cuantifican la hiperostosis endosteal. El grosor de las corticales (A: 20 mm y B: 13 mm) ocupa casi la totalidad del diámetro óseo (C: 35 mm), dejando un canal medular virtual de apenas 2 mm. Esto confirma la severa estenosis medular característica de la enfermedad.

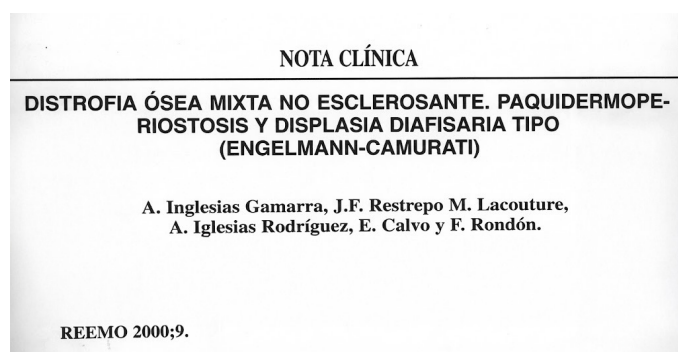


Figura 10. Publicación original. Facsímil del encabezado de la nota clínica publicada en la revista REEMO en el año 2000 (Volumen 9), donde el Dr. Iglesias-Gamarra y colaboradores describieron inicialmente la asociación de estas distrofias óseas, sentando las bases para la clasificación actual de las hiperostosis corticales.

REFERENCIAS

1. Jourdain A. Traité des maladies et des lésions chirurgicales de la bouche. Paris: Valleyre; 1778.
2. Lebert H. Traité d'anatomie pathologique générale et spéciale. Paris: Baillière; 1857-1861.

3. Arnold J. Acromegalie, Pachyacrie oder Ostitis? Ein anatomischer Bericht. Beitr Pathol Anat. 1891;10:1-80.
4. Engelmann G. Ein fall von osteopathia hyperostotica (sclerotisans) multiplex infantilis. Fortschr Geb Rontgenstr. 1929;39:1101-1106.
5. Halliday J. A rare case of bone dystrophy. Br J Surg. 1949;37(145):52-63.
6. Van Buchem FS, Hadders HN, Ubbens R. An uncommon familial systemic disease of the skeleton: hyperostosis corticalis generalisata familiaris. Acta Radiol. 1955;44(2):109-120.
7. Van Buchem FSP. Hyperostosis corticalis generalisata familiaris. Acta Med Scand. 1971;189(1-6):257-267.
8. Truswell AS. Osteopetrosis with syndactyly; a morphologic variant of Albers-Schönberg's disease. J Bone Joint Surg Br. 1958;40-B(2):208-218.
9. Hansen HG. Sklerosteose. En: Opitz H, Schmid F, editores. Handbuch der Kinderheilkunde. Berlin: Springer; 1967. p. 351-355.
10. Villarreal DT, Murphy WA, Teitelbaum SL, Arens MO, Whyte MP. Painful diffuse osteosclerosis after intravenous drug abuse. Am J Med. 1992;93(6):689-694.
11. Hernández-Cassis C, Vogel CK, Hernández T, Econs MJ, Iglesias M, Iglesias-Gamarra A. Autosomal Dominant Hyperostosis/Osteosclerosis with High Serum Alkaline Phosphatase Activity. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(6):2650-2655.
12. Iglesias-Gamarra A. Hiperostosis corticales. En: Enfermedades Metabólicas del Hueso. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2000.
13. Iglesias-Gamarra A, Restrepo JF, Lacouture M, Iglesias-Rodriguez A, Calvo E, Ron-dón F. Distrofia ósea mixta no esclerosante, paquidermoperiostosis y displasia diafisaria tipo Engelmann-Camurati. REEMO. 2000;9:201-206.
14. Iglesias-Gamarra A, et al. Hiperostosis endosteal. Salud Uninorte. 1998;14:15-22.
15. Van Buchem FSP, Hadders HN, Hansen JF, Woldring MG. Hyperostosis corticalis generalisata: Report of seven cases. Am J Med. 1962;33(3):387-397.
16. Fosmoe RJ, Holm RS, Hildreth RC. Van Buchem's disease (hyperostosis corticalis generalisata familiaris). A case report. Radiology. 1968;90(4):771-774.
17. Worth HM, Wollin DG. Hyperostosis corticalis generalisata congenita. J Can Assoc Radiol. 1966;17(2):67-74.
18. Dyson DP. Van Buchem's disease (hyperostosis corticalis generalisata familiaris). A case report. Br J Oral Surg. 1972;9(3):237-245.
19. Maroteaux P, Fontaine G, Scharfman W, Farriaux JP. L'hyperostose corticale généralisée à transmission dominante (type Worth). Arch Fr Pediatr. 1971;28(7):685-698.
20. Van Buchem FSP, Prick JJG, Jaspar HHJ. Hyperostosis corticalis generalisata familiaris (Van Buchem's disease). Amsterdam: Excerpta Medica; 1976.
21. Spranger JW, Langer LO, Wiedemann HR. Bone Dysplasias: An Atlas of Constitutional Disorders of Skeletal Development. Philadelphia: Saunders; 1974.
22. Beal JG. Hyperostosis corticalis generalisata. American Journal of Roentgenology. 1976.
23. Lapresle J, Maroteaux P, et al. Hyperostose corticale généralisée. La Nouvelle Presse Médicale. 1976.
24. Owens IR. Van Buchem's disease. British Journal of Radiology. 1976.
25. Gorlin RJ, Glass L. Autosomal dominant osteosclerosis. Radiology. 1977.

-
- 26.** Eastman JR, Bixler D. Generalized cortical hyperostosis (Van Buchem disease): nosologic considerations. *Radiology*. 1977;125(2):297-304.
- 27.** Van Hul W, Balemans W, Van Hul E, Dijkers FG, Obee H, Van der Blij F, et al. Van Buchem disease (hyperostosis corticalis generalisata) maps to chromosome 17q12-q21. *Am J Hum Genet*. 1998;62(2):391-399.
- 28.** Van Egmond D, Dijkers FG, et al. Facial nerve palsy in children: A rare cause. 1998.
- 29.** Rasmussen H, Bordier P. *The Physiological and Cellular Basis of Metabolic Bone Disease*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1974.
- 30.** Shargorodsky

OSTEOMESOPICNOSIS: UNA REVISIÓN EXHAUSTIVA DE

SU HISTORIA, AVANCES Y TRATAMIENTOS

I. INTRODUCCIÓN Y DEFINICIÓN DE LA OSTEOMESOPICNOSIS

A. DEFINICIÓN MÉDICA PRECISA

La osteomesopcnosis es un trastorno óseo benigno, de muy baja frecuencia, caracterizado por una displasia ósea que se manifiesta como una esclerosis irregular, es decir, un endurecimiento y aumento de la densidad ósea¹. Esta afectación se localiza predominantemente en el esqueleto axial, que comprende la columna vertebral y la pelvis, y en ocasiones se extiende a las áreas proximales de los huesos largos, como el fémur². Se asocia con un incremento del contenido mineral óseo en las zonas afectadas³.

La relevancia clínica de la osteomesopcnosis radica fundamentalmente en su reconocimiento como una entidad benigna⁴. Esta identificación precisa es crucial para evitar la realización de investigaciones radiológicas extensas e innecesarias, que podrían considerarse si la condición se confunde con patologías de mayor gravedad, como metástasis óseas o formas severas de osteopetrosis⁵. La afirmación de que “no requiere más estudios radiológicos” una vez diagnosticada es una consecuencia directa de su naturaleza benigna y un objetivo clave del diagnóstico preciso, subrayando la importancia de la pericia radiológica y el conocimiento de las displasias óseas raras⁶.

B. ETIMOLOGÍA DEL TÉRMINO

El término “osteomesopcnosis” fue acuñado por el Dr. Pierre Maroteaux en 1980². Aunque los diccionarios etimológicos médicos generales no suelen desglosar este término específico, su composición puede inferirse del griego: “osteo-” (ὀστέον), que significa hueso; “meso-” (μέσος), que significa medio o intermedio, y en este contexto alude a la afectación predominante del esqueleto axial o central; y “pyknosis” (πύκνωση), que se refiere a densificación o condensación^{7,8}. Así, el término describe sucintamen-

te una condición de densificación ósea en la parte media o axial del esqueleto.

C. SINÓNIMOS Y CLASIFICACIÓN GENERAL

La osteomesopcnosis también es conocida por la variante ortográfica “osteomesopcnosis” y por el término “osteoesclerosis axial”. Este último sinónimo, “osteoesclerosis axial”, apunta directamente a la distribución característica de las lesiones, encapsulando un criterio diagnóstico fundamental³. Para el clínico, pensar en “axial” cuando se enfrenta a osteoesclerosis múltiple es un paso hacia la consideración de la osteomesopcnosis¹. Se clasifica dentro del grupo de las displasias óseas esclerosantes, un conjunto heterogéneo de trastornos caracterizados por un aumento patológico de la masa y la densidad del tejido óseo^{9,10}.

II. CONTEXTO HISTÓRICO Y DESCUBRIMIENTO

A. PRIMERAS DESCRIPCIONES Y CASOS REPORTADOS

La condición que hoy conocemos como osteomesopcnosis fue descrita por primera vez en la literatura médica por Simon y colaboradores en el año 1979¹¹. Poco después, en 1980, el Dr. Pierre Maroteaux no solo acuñó el término “osteomesopcnosis”, sino que también proporcionó una descripción más detallada basada en el estudio de cinco individuos pertenecientes a cuatro familias distintas². Estos pacientes, típicamente adolescentes o adultos jóvenes, presentaban como síntoma principal dolor en la región lumbar o torácica.

Desde el punto de vista radiológico, se observaban placas vertebrales densas, afectación de la pelvis y, en algunos casos, de la porción superior del fémur. Notablemente, Maroteaux destacó la ausencia de afectación en el cráneo, las costillas, los segmentos distales de los huesos largos, así como en las manos y los pies².

B. EVOLUCIÓN DEL ENTENDIMIENTO DE LA ENTIDAD

Inicialmente, la osteomesopichnosis fue reconocida y definida principalmente por sus características radiográficas distintivas y su patrón de herencia autosómico dominante². Los primeros informes de casos se concentraron mayoritariamente en Francia. Con el tiempo, se han documentado casos en otras partes del mundo, incluyendo reportes de Corea y Japón, lo que indica una distribución geográfica más amplia de lo que se pensaba inicialmente¹². A pesar de esto, sigue siendo una entidad rara, con un número limitado de familias descritas en la literatura médica global¹³. La comprensión de su base genética ha sido un desarrollo significativamente más reciente y continúa en evolución, como se detallará en secciones posteriores.

La descripción original de Maroteaux ya establecía la crucial necesidad de diferenciar la osteomesopichnosis de la osteopetrosis, una condición con un pronóstico considerablemente peor². Este énfasis temprano en el diagnóstico diferencial subraya que el valor de identificar la osteomesopichnosis residía no solo en nombrar una nueva entidad nosológica, sino también en evitar la carga pronóstica y terapéutica asociada a diagnósticos erróneos de condiciones más ominosas. Este principio histórico sentó las bases para el enfoque clínico actual: reconocer patrones específicos para poder tranquilizar al paciente y evitar intervenciones excesivas.

La concentración inicial de casos en Francia podría atribuirse a un mayor reconocimiento por parte de los investigadores pioneros en esa región. La expansión geográfica posterior de los reportes puede reflejar una mayor concienciación global sobre esta displasia. No obstante, su intrínseca rareza y los desafíos inherentes a su diagnóstico, incluyendo la confusión con otras entidades esclerosantes, sugieren que la osteomesopichnosis aún podría estar subdiagnosticada a nivel mundial⁶. Esto resalta la necesidad de una mayor difusión del conocimiento sobre esta entidad entre radiólogos y clínicos para mejorar su reconocimiento y diagnóstico preciso.

III. EPIDEMIOLOGÍA Y GENÉTICA

A. PREVALENCIA E INCIDENCIA

La osteomesopichnosis es una enfermedad extremadamente rara. Su prevalencia se estima en menos de 1 por cada 1,000,000 de personas⁴. En la literatu-

ra médica se ha documentado un número reducido de casos y familias afectadas, lo que subraya su infrecuencia¹⁴.

B. PATRÓN DE HERENCIA

La osteomesopichnosis se transmite siguiendo un patrón de herencia autosómico dominante¹. Esto implica que la presencia de una única copia del alelo mutado del gen responsable es suficiente para que se manifieste el trastorno. Tanto hombres como mujeres pueden heredar y transmitir la condición con la misma probabilidad, existiendo un riesgo del 50% para cada descendiente de un progenitor afectado de heredar la mutación y, por ende, el trastorno¹⁴.

C. BASES GENÉTICAS

1. GENES PREVIAMENTE DESCONOCIDOS

Durante un período considerable, la base genética específica subyacente a la osteomesopichnosis permaneció elusiva. A pesar de la clara evidencia de un origen genético, dada su transmisión hereditaria característica, los genes concretos implicados no habían sido identificados².

2. AVANCES RECIENTES: EL GEN ALOX5 Y SU VARIANTE

Investigaciones recientes han marcado un hito en la comprensión genética de la osteomesopichnosis. Se ha identificado una variante de sentido erróneo (missense) en el gen ALOX5, que codifica la enzima Araquidonato 5-Lipooxigenasa, en asociación con un caso de osteomesopichnosis¹⁵. Esta variante específica, designada como c.1700A>G y que resulta en la sustitución del aminoácido asparagina por serina en la posición 567 de la proteína (p.Asn567Ser), se predice que induce un plegamiento incorrecto de la proteína ALOX5. Este defecto en el plegamiento, a su vez, llevaría a su degradación acelerada a través del sistema proteasomal, resultando en niveles intracelulares reducidos de la proteína ALOX5 funcional¹¹. El gen ALOX5 es conocido por su papel en el metabolismo del ácido araquidónico, catalizando la producción de leucotrienos, moléculas implicadas en procesos inflamatorios y otras respuestas celulares.

3. POSIBLE HETEROGENEIDAD GENÉTICA

A pesar del significativo avance que representa la identificación de la variante en ALOX5, es probable que la osteomesopichnosis presente heterogeneidad

genética. Esta noción se ve reforzada por un informe de caso reciente, proveniente del mismo grupo de investigación que describió la asociación con ALOX5. En este nuevo caso, un paciente con un fenotipo claro de osteomesopichnosis fue sometido a secuenciación del exoma completo (WES), sin que se lograran identificar variantes patogénicas o probablemente patogénicas en genes conocidos por estar relacionados con el desarrollo o la homeostasis del esqueleto¹³. Este hallazgo sugiere de manera convincente que otras mutaciones en genes diferentes, aún por descubrir, pueden ser responsables de causar el fenotipo de osteomesopichnosis en otros individuos o familias.

El descubrimiento de la implicación del gen ALOX5 representa un cambio paradigmático, aunque todavía incompleto, en la comprensión etiológica de la osteomesopichnosis. Durante décadas, la base genética de esta condición fue desconocida. La identificación de ALOX5 constituye el primer avance molecular concreto. Es notable que ALOX5 no es un gen clásicamente asociado con displasias óseas primarias, sino más bien con vías inflamatorias y metabólicas¹⁷, lo que abre una nueva perspectiva sobre la patogenia de la osteoesclerosis en este contexto¹⁵. La implicación de ALOX5 sugiere que la alteración de vías no tradicionalmente consideradas centrales en la homeostasis ósea puede, de hecho, conducir a fenotipos esclerosantes. Sin embargo, el hecho de que no todos los casos de osteomesopichnosis se expliquen por variantes en ALOX5 indica claramente que esta es solo una pieza del rompecabezas genético¹³. Esto impulsa la necesidad de investigar más a fondo el papel de la vía de los leucotrienos en la biología ósea y, crucialmente, de buscar otros genes causales en pacientes con osteomesopichnosis que no presenten variantes en ALOX5. La “presumible transmisión autosómica dominante” ahora tiene un ejemplo genético tangible, pero la historia completa aún no se ha escrito.

La extrema rareza de la osteomesopichnosis, con una prevalencia inferior a 1 por millón, y el limitado número de casos reportados pueden obstaculizar significativamente la investigación genética^{4,15}. La identificación de genes causales en enfermedades raras a menudo requiere cohortes de pacientes o familias de tamaño considerable para alcanzar suficiente poder estadístico. La escasez de casos diagnosticados y su dispersión geográfica dificultan la recopilación de un número adecuado de muestras para estudios

genéticos a gran escala. El posible subdiagnóstico de la osteomesopichnosis, debido a su presentación a menudo asintomática o leve y su confusión con otras entidades, agrava este problema. Por lo tanto, se necesitan esfuerzos colaborativos internacionales y la creación de registros de pacientes para avanzar en la comprensión genética completa de esta displasia. Cada nuevo caso bien caracterizado clínicamente y radiológicamente, y sometido a análisis genético, es de un valor incalculable para completar este complejo panorama etiológico.

IV. FISIOPATOLOGÍA: AVANCES EN LA COMPRENSIÓN MECANÍSTICA

A. HOMEOSTASIS DEL TEJIDO ÓSEO Y SU ALTERACIÓN

La integridad y la masa del tejido óseo se mantienen a través de un proceso dinámico y continuo de remodelado, que depende de un equilibrio finamente regulado entre la actividad de los osteoblastos, células responsables de la formación de hueso nuevo, y los osteoclastos, células especializadas en la reabsorción del hueso existente¹⁵. En la osteomesopichnosis, este delicado equilibrio se ve alterado, inclinándose la balanza hacia una disminución de la reabsorción ósea o, teóricamente, un aumento de la formación ósea, lo que resulta en el característico aumento de la densidad y masa ósea (osteoesclerosis) observado en las áreas afectadas.

B. IMPACTO DE LAS VARIANTES GENÉTICAS EN LAS VÍAS DE SEÑALIZACIÓN (RANKL/OPG)

La variante p.Asn567Ser en el gen ALOX5, identificada en un caso de osteomesopichnosis, se ha asociado con una alteración significativa en la vía de señalización RANKL/OPG, un sistema molecular clave en la regulación de la diferenciación y actividad de los osteoclastos¹⁵. Específicamente, esta variante se relaciona con una disminución de la relación entre RANKL y OPG.

RANKL (Ligando del Receptor Activador del Factor Nuclear κ B) es una citoquina esencial que actúa como un potente inductor de la diferenciación de los precursores de osteoclastos en osteoclastos maduros y funcionales, además de promover su supervivencia y actividad resorptiva. Por otro lado, la OPG (Osteoprotegerina) es una proteína que funciona como un receptor señuelo para RANKL; al unirse a RANKL, OPG impide que este interactúe con su

receptor RANK en la superficie de los precursores osteoclásticos, inhibiendo así la osteoclastogénesis¹⁵. Una relación RANKL/OPG disminuida, o equivalentemente, una relación OPG/RANKL aumentada como se ha reportado en estudios funcionales de la variante de ALOX5, implica una reducción neta en la señalización pro-osteoclastogénica. Esta reducción en la señalización conduce, en última instancia, a una menor formación de osteoclastos y/o una disminución de su actividad resorptiva¹⁵.

C. ROL DE LA ACTIVIDAD OSTEOCLÁSTICA Y LA REABSORCIÓN ÓSEA

Los datos disponibles, particularmente aquellos derivados del estudio de la variante de ALOX5, sugieren que una reabsorción ósea deficiente es el mecanismo patogénico subyacente en, al menos, un subgrupo de pacientes con osteomesopiconosis¹⁵. Esta hipótesis se ve respaldada por hallazgos histológicos en biopsias óseas de pacientes con osteomesopiconosis, las cuales han revelado una notable escasez o incluso ausencia de osteoclastos en el tejido óseo examinado¹⁵. Esta “pauca de osteoclastos” es un hallazgo histológico clave que apoya un defecto primario en la resorción, correlacionándose directamente con la hipótesis de una diferenciación o función osteoclástica alterada, tal como la sugerida por la vía ALOX5-RANKL/OPG disminuida. La osteoesclerosis en la osteomesopiconosis es, por lo tanto, más probablemente debida a una reducción en la “excavación” (resorción) ósea que a un exceso de “construcción” (formación) ósea.

Adicionalmente, los marcadores bioquímicos de recambio óseo, que reflejan la tasa de formación y reabsorción ósea, suelen encontrarse dentro de los rangos normales en pacientes con osteomesopiconosis¹³. Esta normalidad podría indicar un estado de bajo recambio óseo crónico, donde tanto la formación como la reabsorción están disminuidas de forma equilibrada o donde la reducción de la resorción es el evento primario, en lugar de un proceso agudamente alterado con marcadores marcadamente anómalos. Esto ayuda a diferenciarla de algunas formas de osteopetrosis donde el defecto osteoclástico puede ser más severo o tener diferentes mecanismos moleculares, y de condiciones donde la formación ósea está primariamente aumentada.

D. MECANISMOS DE ESCLEROSIS ÓSEA

El mecanismo propuesto para la osteoesclerosis en los casos asociados a la variante de ALOX5 implica que la reducción en los niveles funcionales de la proteína ALOX5 (debido a la degradación proteasomal de la variante con plegamiento incorrecto) conduce a una regulación negativa de la actividad de RANKL. Esta disminución en la señalización de RANKL dificulta la diferenciación y maduración de los precursores de osteoclastos. Con un número reducido de osteoclastos funcionales, la reabsorción ósea disminuye, lo que lleva a una acumulación neta de tejido óseo y, consecuentemente, al fenotipo de osteoesclerosis¹⁵.

Es importante destacar que el tratamiento in vitro de células que expresan la variante de ALOX5 con bortezomib, un inhibidor del proteasoma, demostró una restauración parcial de los niveles de la proteína ALOX5¹⁵. Este hallazgo experimental apoya directamente el mecanismo de degradación proteasomal de la proteína mutante como un evento clave en la patogenia.

La vía ALOX5-RANKL/OPG emerge así como un nuevo eje regulador de la masa ósea, con implicaciones que podrían extenderse más allá de la osteomesopiconosis. La 5-lipooxigenasa (codificada por ALOX5) y sus productos, los leucotrienos, han sido previamente implicados en la resorción ósea en contextos inflamatorios como la artritis reumatoide y la periodontitis¹². Algunos estudios incluso sugieren que el leucotrieno B4 (LTB4), un producto de la actividad de ALOX5, puede promover la formación de osteoclastos¹⁷. Esto parece, a primera vista, contradictorio con el hallazgo de que una variante de ALOX5 que presumiblemente reduce su función en la osteomesopiconosis lleva a una menor resorción ósea. Esta aparente discrepancia sugiere que la función de ALOX5 en la biología ósea podría ser más compleja y dependiente del contexto celular específico, el estado basal versus inflamatorio, o los tipos específicos de leucotrienos producidos y los receptores implicados. La restauración parcial de la proteína ALOX5 con inhibidores del proteasoma sugiere una diana terapéutica teórica; sin embargo, la aplicación clínica de inhibidores del proteasoma para una condición generalmente benigna como la osteomesopiconosis es improbable debido a los potenciales efectos secundarios de estos fármacos. No obstante, este hallazgo no solo ilumina la patogenia de la

osteomesopcnosis, sino que también podría abrir nuevas vías para entender y, potencialmente, tratar otros trastornos de la masa ósea. La aparente contradicción con el papel pro-resortivo de los leucotrienos en otras enfermedades necesita una investigación más profunda para su reconciliación¹⁷.

V. MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y HALLAZGOS RADIOGRÁFICOS

A. ESPECTRO CLÍNICO

La osteomesopcnosis se presenta con un espectro clínico variable, aunque frecuentemente es una condición asintomática. En muchos casos, su descubrimiento es incidental, ocurriendo durante estudios radiográficos realizados por otras razones médicas no relacionadas². Cuando los síntomas están presentes, la manifestación más común es el dolor de espalda crónico, generalmente de baja intensidad, localizado predominantemente en las regiones torácica y lumbar¹. Es importante destacar que la estatura y el desarrollo intelectual de los individuos con osteomesopcnosis no se ven afectados y son normales. Además, no se ha observado un incremento en el

riesgo de sufrir fracturas óseas o infecciones óseas en estos pacientes².

En casos aislados, se han reportado otras manifestaciones. Por ejemplo, en una descripción se mencionó la presencia de cifoescoliosis y quistes femorales en un paciente². Otro informe de caso detalló una leve retrognatia (mandíbula retraída) o una ligera disminución en la altura de las vértebras dorsales¹³. De manera excepcional, un caso clínico describió una complicación inusual de compresión traqueal causada por hiperostosis claviclar, que requirió una claviclectomía parcial para su resolución⁶. Estas manifestaciones atípicas, sin embargo, no parecen ser características comunes de la enfermedad.

B. EDAD DE INICIO

La osteomesopcnosis puede manifestarse clínicamente o ser diagnosticada a diversas edades, incluyendo la infancia, la adolescencia o la edad adulta². No obstante, el diagnóstico suele realizarse con mayor frecuencia en adolescentes o adultos jóvenes, a menudo cuando consultan por el síntoma de dolor de espalda¹².

C. CARACTERÍSTICAS RADIOGRÁFICAS DISTINTIVAS



Figura 1. Hallazgos radiográficos característicos de la osteomesopcnosis. (A, B) Radiografías laterales de la columna que evidencian bandas densas de esclerosis en las placas terminales vertebrales, un patrón clásico conocido como “vértebra en jersey de rugby” o “vértebra en sándwich”. (C) Radiografía anteroposterior que muestra osteoesclerosis

densa confinada al esqueleto axial (columna lumbar y pelvis). Reproducido bajo licencia Creative Commons CC BY-NC a partir de Choi et al., 2015 ¹².

Los hallazgos radiográficos son fundamentales para el diagnóstico de la osteomesopiconosis. La característica principal y más distintiva es la presencia de una osteoesclerosis densa y difusa que afecta selectivamente al esqueleto axial, es decir, la columna vertebral y la pelvis, y a las áreas proximales de los huesos largos, particularmente los fémures proximales¹.

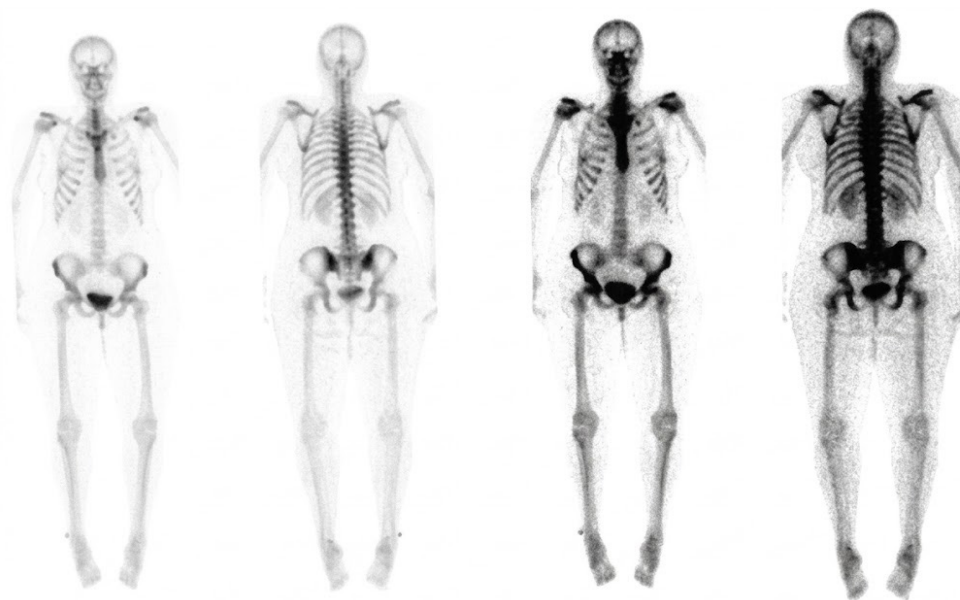
Las lesiones escleróticas pueden presentar un patrón irregular y tienden a localizarse en los cuerpos vertebrales, específicamente cerca del borde de las placas terminales vertebrales. Entre los hallazgos radiográficos específicos que se han descrito se incluyen la “vértebra en jersey de rugby”, que se refiere a la aparición de bandas de esclerosis paralelas a las placas terminales superior e inferior de los cuerpos vertebrales, y la “vértebra en sándwich”, un término similar que describe la esclerosis de las placas terminales vertebrales¹⁵.

Una característica importante para el diagnóstico diferencial es que el cráneo, las costillas, los segmentos distales de los huesos largos, así como los

huesos de las manos y los pies, generalmente no muestran afectación esclerótica². Esta afectación axial selectiva es un fuerte indicador diagnóstico.

Aunque la osteoesclerosis puede ser visualmente impactante en las radiografías, la clínica suele ser leve y el pronóstico excelente¹. Esta disociación entre la severidad aparente de los hallazgos radiográficos y la benignidad clínica de la enfermedad es una fuente potencial de ansiedad si la entidad no es reconocida, y el conocimiento de esta “paradoja radiográfica” es crucial para evitar la sobreinterpretación de las imágenes.

D. OTROS ESTUDIOS DE IMAGEN



Crédito de la imagen: Getty Images (Imágenes Médicas).

Figura 2. Patrón de hipercaptación axial en gammagrafía ósea con Tc-99m, simulando enfermedad metastásica. La focalización del trazador en columna y pelvis sin afectación periférica es clave en el diagnóstico diferencial de la osteomesopiconosis. Las hipercaptación se observa especialmente a nivel de hombros, pelvis y sacroiliacas.

Además de las radiografías convencionales, otros estudios de imagen pueden ser útiles en la evaluación de la osteomesopichnosis:

- **Gammagrafía Ósea:** Este estudio, realizado comúnmente con Tecnecio-99m difosfonato (Tc-99m MDP o DPD), puede mostrar un aumento de la captación del radiotrazador en las áreas esqueléticas afectadas, como la columna vertebral y la pelvis¹⁵. Este hallazgo es importante porque, aunque la osteomesopichnosis es una condición benigna, la captación aumentada del radiotrazador podría ser malinterpretada como indicativa de metástasis óseas u otras patologías activas si la osteomesopichnosis no se considera en el diagnóstico diferencial, especialmente en pacientes con antecedentes oncológicos.
- **Tomografía Computarizada (TC):** La TC es muy eficaz para confirmar la presencia de las lesiones escleróticas densas, permitiendo una mejor caracterización de su morfología y extensión. También es útil para descartar otras patologías óseas que puedan simular osteomesopichnosis¹³.
- **Resonancia Magnética (RM):** La RM también puede visualizar las áreas de osteoesclerosis, que típicamente aparecerán como regiones de baja señal en todas las secuencias debido a la alta densidad ósea y la escasez de médula ósea

grasa o hematopoyética en esas zonas⁶.

La distribución esquelética de las lesiones es un criterio diagnóstico de facto. Cuando se observan lesiones escleróticas, el primer paso después de caracterizar la lesión individual es evaluar su distribución global en el esqueleto. Un patrón predominantemente axial, con preservación del esqueleto apendicular distal, debe llevar a considerar la osteomesopichnosis.

VI. DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A. ABORDAJE DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la osteomesopichnosis es frecuentemente un hallazgo incidental, basado en las características radiográficas típicas observadas en estudios de imagen realizados por otros motivos². Un

abordaje diagnóstico integral incluye:

- **Historia Clínica y Examen Físico:** Se debe recabar información sobre la presencia de síntomas, como dolor de espalda leve o la ausencia total de síntomas. El examen físico suele ser normal, sin hallazgos específicos¹². Es fundamental investigar los antecedentes familiares, dada la herencia autosómica dominante de la condición.
- **Estudios de Laboratorio:** Un hallazgo clave en la osteomesopichnosis es la normalidad de los parámetros bioquímicos relacionados con el metabolismo óseo. Esto incluye niveles séricos de calcio, fosfato, fosfatasa alcalina (tanto total como su isoenzima específica del hueso), hormona paratiroidea (PTH) y marcadores de recambio óseo (por ejemplo, osteocalcina, propéptido N-terminal del procolágeno tipo I (P1NP) y telopeptido C-terminal del colágeno tipo I (CTX)), los cuales suelen encontrarse dentro de los rangos de referencia^{12,19}. En un caso particular, se observó una PTH levemente elevada y marcadores de recambio óseo bajos, pero estos hallazgos se atribuyeron a una terapia previa con denosumab, un potente antirresortivo¹³. La normalidad de estos marcadores es un dato muy tranquilizador y orienta fuertemente hacia una displasia ósea benigna.
- **Biopsia Ósea:** Generalmente, la biopsia ósea no es necesaria para el diagnóstico de osteomesopichnosis. Se reserva para casos atípicos, donde existe una duda diagnóstica persistente o cuando hay una sospecha clínica de malignidad que necesita ser descartada de forma concluyente⁶. Cuando se realizan, las biopsias óseas en pacientes con osteomesopichnosis típicamente muestran un aumento del hueso trabecular, ausencia de células neoplásicas y, a menudo, una escasez o ausencia de osteoclastos^{13,15}. Es importante considerar que la fiabilidad de la biopsia para excluir cáncer puede ser menor en lesiones escleróticas (rendimiento diagnóstico reportado del 67-74%) en comparación con lesiones líticas (88%)⁵. Esto crea un dilema, ya que un resultado negativo en una lesión esclerótica podría no ser tan concluyente. Por ello, la decisión de realizar una biopsia debe sopesarse cuidadosamente, y el seguimien-

to radiológico para demostrar la estabilidad de las lesiones a lo largo del tiempo puede ser una alternativa o un complemento valioso.

B. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Actualmente, no existen criterios diagnósticos formales y universalmente aceptados para la osteomesopiconosis. El diagnóstico se establece sobre la base de una constelación de hallazgos que incluyen:

- **Clínicos:** A menudo asintomática o con dolor de espalda leve; historia familiar compatible con herencia autosómica dominante⁴.
- **Radiográficos:** Osteoesclerosis densa y difusa confinada al esqueleto axial (columna, pelvis) y fémures proximales, con preservación del esqueleto apendicular distal, cráneo y costillas. Hallazgos como la “vértebra en jersey de rugby” son característicos⁶.
- **Bioquímicos:** Normalidad de los marcadores de metabolismo y recambio óseo.

En el futuro, la identificación de una variante patogénica en un gen causal (como ALOX5 en un subgrupo de pacientes), en el contexto clínico y radiográfico apropiado, podría considerarse un criterio diagnóstico. Sin embargo, dada la probable heterogeneidad genética, la ausencia de una mutación conocida no descarta la enfermedad¹³.

C. IMPORTANCIA DE DIFERENCIARLA DE OTRAS PATOLOGÍAS

El diagnóstico diferencial de la osteomesopiconosis es amplio e incluye varias condiciones que también pueden cursar con osteoesclerosis. La diferenciación es crucial, especialmente para descartar patologías malignas o con un pronóstico más severo.

Patrón de huesos moteados. Fuente: RAJAAISYA / SCIENCE PHOTO LIBRARY / Getty Images

Figura 3. Radiografía que ilustra el patrón clásico de la osteopoiquilosis. Se aprecian múltiples y pequeñas lesiones osteoescleróticas, de forma redondeada u ovalada (islas óseas o enostosis), con una distribución típicamente periarticular. A diferencia de la osteomesopiconosis, esta displasia benigna no suele afectar los cuerpos vertebrales de forma difusa, y característicamente presenta una gammagrafía ósea normal sin captación del radiotrazador.

- 47. **Metástasis Osteoblásticas:** Este es el diagnóstico diferencial más crítico y frecuente, particularmente en pacientes adultos, y más aún si existe un antecedente de cáncer primario conocido (ej. próstata, mama)¹. La osteomesopiconosis puede simular radiográficamente las metástasis osteoblásticas, lo que podría llevar a un manejo oncológico inapropiado si no se reconoce su naturaleza benigna¹³.
- 48. **Osteopetrosis:** Especialmente la forma autosómica dominante, también conocida como enfermedad de Albers-Schönberg¹. A diferencia de la osteomesopiconosis, la osteopetrosis suele ser una osteoesclerosis más generalizada, pudiendo afectar el cráneo y otros huesos apendiculares de forma más extensa. Además, la osteopetrosis puede asociarse con complicaciones más serias, como fracturas patológicas, anemia por obliteración del espacio medular y compresión de nervios craneales².
- 49. **Otras Displasias Óseas Esclerosantes:**

- **Picnodisostosis:** Un trastorno genético raro caracterizado por osteoesclerosis, baja estatura, fragilidad ósea, acroosteólisis y persistencia de



- fontanelas abiertas [1].
- **Osteopoiquilosis:** Discutida en detalle en la Sección VII.
 - **Enfermedad de Paget Ósea:** Aunque puede causar esclerosis, suele cursar con niveles elevados de fosfatasa alcalina y un patrón radiográfico característico de engrosamiento cortical, trabeculación grosera y deformidad ósea, que difiere de la osteomesopichnosis¹².
- 50. Osteodistrofia Renal:** Esta condición se observa en pacientes con insuficiencia renal crónica y se asocia con alteraciones bioquímicas específicas del metabolismo calcio-fósforo y niveles elevados de PTH¹.
- 51. Osteomalacia Axial:** Puede presentarse con dolor axial y esclerosis en las radiografías. Sin embargo, las características radiográficas suelen ser de un hueso con aspecto “esponjoso” y “grosero”, y bioquímicamente puede haber hipofosfatemia o niveles bajos de vitamina D¹⁵.
- 52. Fluorosis Esquelética:** La exposición crónica excesiva al flúor puede causar una osteoesclerosis generalizada, a menudo con calcificación de ligamentos y entesis⁵.
- 53. Mastocitosis Sistémica:** En algunos casos, la infiltración de mastocitos en la médula ósea puede inducir reacciones osteoescleróticas¹³.

D. TABLA 1: CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES CLAVE

Característica	Osteomesopichnosis	Metástasis Osteoblásticas	Osteopetrosis (ADO)	Osteopoiquilosis	Osteodistrofia Renal
Herencia	Autosómica Dominante [1]	No hereditaria	Autosómica Dominante (también formas recesivas más severas) [8]	Autosómica Dominante [8]	No hereditaria (secundaria a enfermedad renal)
Edad Típica de Presentación	Adolescentes, Adultos jóvenes [2]	Adultos, Adultos mayores	Variable, ADO a menudo en la infancia tardía o edad adulta [8]	Cualquier edad, a menudo incidental en la infancia o edad adulta [16]	Dependiente de la cronicidad de la enfermedad renal

Característica	Osteomesopiconosis	Metástasis Osteoblásticas	Osteopetrosis (ADO)	Osteopoiquiosis	Osteodistrofia Renal
Síntomas Principales	A menudo asintomática, dolor de espalda leve [1]	Dolor óseo, fracturas patológicas, síntomas sistémicos del cáncer	Fracturas, dolor óseo, osteomielitis, compresión nerviosa (variable) [10]	Generalmente asintomática [14]	Dolor óseo, debilidad muscular, prurito (asociado a uremia)
Distribución Esquelética	Axial (columna, pelvis), fémures proximales; preservación apendicular distal [1]	Variable, puede ser axial o apendicular, a menudo multifocal	Generalizada, incluyendo cráneo, columna, pelvis, huesos largos [11]	Periarticular en huesos largos, pelvis, carpo, tarso; no suele afectar vértebras [14]	Variable, puede incluir esclerosis subperióstica, "vértebra en jersey de rugby"
Hallazgos Radiográficos Clave	Esclerosis densa axial, "vértebra en jersey de rugby" [6]	Lesiones escleróticas (blásticas), pueden ser mixtas o líticas	Esclerosis difusa y densa, "hueso dentro de hueso", obliteración medular [8]	Múltiples pequeñas islas óseas densas, ovoides o redondeadas ("huesos moteados") [16]	Reabsorción subperióstica, osteoesclerosis, calcificaciones de tejidos blandos
Gammagrafía Ósea	Puede mostrar captación aumentada en áreas afectadas [11]	Generalmente captación aumentada (lesiones "calientes")	Variable, puede haber captación aumentada	Generalmente normal (sin captación) [14]	Captación aumentada difusa o focal
Marcadores Bioquímicos Óseos	Generalmente normales [14]	Pueden estar elevados (ej. FA, PSA en cáncer de próstata)	Variables, pueden ser normales o reflejar alteración del recambio [10]	Generalmente normales [14]	Alterados (Ca, P, PTH, Vit D, FA) [1]
Pronóstico/Complicaciones	Benigno, esperanza de vida normal, sin mayor riesgo de fracturas [1]	Dependiente del cáncer primario y extensión de la enfermedad	Variable; ADO puede tener fracturas, osteomielitis, artrosis precoz [10]	Benigno, sin complicaciones óseas significativas [14]	Progresivo si no se trata la enfermedad renal; fracturas, enfermedad ósea adinámica

Metástasis osteoblásticas pélvicas. Fuente: the rads / Getty Images

Figura 4. Radiografía de pelvis que evidencia múltiples focos irregulares de osteoesclerosis, compatibles con metástasis osteoblásticas. Esta condición representa el diagnóstico diferencial más crítico y frecuente, sobre todo en pacientes adultos o con antecedentes oncológicos. Diferenciar este patrón agresivo de la esclerosis benigna de la osteomesopiconosis es un paso ineludible para evitar que el paciente sea sometido a un manejo oncológico inapropiado y a investigaciones invasivas innecesarias.



Esta tabla permite visualizar rápidamente las diferencias y similitudes clave, facilitando un proceso diagnóstico más eficiente y preciso, y ayudando a evitar el "dilema diagnóstico"¹⁵ que puede surgir ante lesiones osteoescleróticas.

VII. RELACIÓN CON OTRAS DISPLASIAS ÓSEAS ESCLEROSANTES

La osteomesopiconosis pertenece a un grupo más amplio y heterogéneo de trastornos conocidos como displasias óseas esclerosantes. La relación precisa con algunas de estas entidades, en particular con la osteopoiquilosis, ha sido objeto de discusión y su comprensión continúa evolucionando con los avances en genética y biología molecular.

A. OSTEPOIQUILOSIS

1. ¿VARIANTE O ENTIDAD DISTINTA?

La relación entre la osteomesopiconosis y la osteopoiquilosis no está completamente resuelta en la literatura. Algunas fuentes describen la osteomesopiconosis como una variante de la osteopoiquilosis ²¹. La osteopoiquilosis, también conocida como “huesos moteados”, es una displasia ósea benigna caracterizada por la presencia de múltiples pequeñas lesiones osteoescleróticas, denominadas islas óseas o enostosis. Estas lesiones son típicamente redondeadas u ovaladas y se distribuyen de forma característica en las regiones periarticulares de las metáfisis y epífisis de los huesos largos, así como en la pelvis y los huesos del carpo y tarso ²¹.

Desde esta perspectiva, la diferencia fundamental radicaría en la localización de las lesiones: la osteopoiquilosis clásica generalmente no afecta el cráneo, las costillas ni los cuerpos vertebrales. La osteomesopiconosis, en cambio, se distinguiría precisamente por la presencia de lesiones escleróticas irregulares localizadas en los cuerpos vertebrales, cerca de las placas terminales ²¹. Sin embargo, otras fuentes y la evidencia emergente, especialmente la genética, tienden a tratar la osteomesopiconosis como una entidad nosológica distinta, aunque relacionada dentro del espectro más amplio de las displasias óseas esclerosantes ¹. El debate sobre si la osteomesopiconosis es una variante de la osteopoiquilosis o una entidad separada refleja la complejidad inherente a la clasificación de las displasias óseas raras y la posible existencia de un espectro fenotípico continuo entre ellas.

2. CARACTERÍSTICAS DE LA OSTEPOIQUILOSIS PARA COMPARACIÓN

Para entender mejor esta relación, es útil revisar las características de la osteopoiquilosis:

- **Naturaleza y Herencia:** Al igual que la osteomesopiconosis, la osteopoiquilosis es una displasia ósea benigna, frecuentemente asintomática, que se hereda con un patrón autosómico dominante [21].
- **Asociaciones Cutáneas:** Puede asociarse con una condición cutánea denominada dermatofibrosis lenticular diseminada, constituyendo el síndrome de Buschke-Ollendorff [21]. Esta asociación no se ha descrito de forma consistente para la osteomesopiconosis.
- **Histología:** Histológicamente, las islas óseas de la osteopoiquilosis son condensaciones de hueso lamelar compacto denso localizadas dentro del hueso esponjoso ²¹.
- **Gammagrafía Ósea:** Un punto de divergencia importante es que la gammagrafía ósea es típicamente normal en la osteopoiquilosis, sin mostrar aumento de la captación del radiotrazador en las lesiones ²¹. Esto contrasta con la osteomesopiconosis, donde la gammagrafía puede mostrar un aumento de la captación en las áreas esqueléticas afectadas ¹⁵.
- **Base Genética:** La osteopoiquilosis se ha asociado consistentemente con mutaciones de pérdida de función en el gen LEMD3 (también conocido como MAN1) ⁹. Esta base genética es diferente de la variante en el gen ALOX5 identificada en un subgrupo de pacientes con osteomesopiconosis ¹⁵. Las diferencias en la base genética (LEMD3 vs. ALOX5) y en los hallazgos de la gammagrafía ósea sugieren que, aunque puedan compartir algunas similitudes fenotípicas (como ser displasias esclerosantes benignas y de herencia dominante), podrían tener mecanismos patogénicos distintos. Esto apoyaría la noción de que son entidades separadas, aunque fenotípicamente solapantes dentro del grupo de las displasias

esclerosantes.

B. DISPLASIA ÓSEA ESCLEROSANTE MIXTA

La complejidad de estas relaciones se acentúa por la existencia de la “displasia ósea esclerosante mixta”. Este término se utiliza para describir la coexistencia de alteraciones radiográficas que sugieren la presencia simultánea de osteopoiquilosis, osteopatía estriada (caracterizada por estriaciones lineales de esclerosis en las metáfisis y diáfisis de los huesos largos) y melorreostosis (hiperostosis cortical irregular “en cera derretida”) en un mismo paciente²¹. La existencia de estos síndromes de superposición sugiere que podría haber un espectro continuo o vías patogénicas compartidas entre algunas de estas displasias²².

C. CLASIFICACIÓN DE LAS DISPLASIAS ÓSEAS ESCLEROSANTES

Las displasias óseas esclerosantes constituyen un grupo heterogéneo y amplio de trastornos. Además de la osteomesopiconosis y la osteopoiquilosis, este grupo incluye entidades como la osteopetrosis en sus diversas formas, la picnodisostosis, la displasia diafisaria progresiva (enfermedad de Camurati-Engelmann), la esclerosis diafisaria múltiple hereditaria (enfermedad de Ribbing), la hiperostosis cortical generalizada (enfermedad de Van Buchem) y la hiperostosis endosteal, entre otras [9,10].

Estos trastornos pueden clasificarse según diversos criterios, como el sitio predominante de formación ósea anormal (por ejemplo, afectando principalmente el hueso formado por osificación endocondral versus intramembranosa) o el momento del defecto en el proceso de osificación (por ejemplo, fallo en la resorción de la esponjosa primaria, como en la osteopetrosis, versus fallo en la resorción de la esponjosa secundaria, como se postula para la osteopoiquilosis) [9].

La genética se está convirtiendo en una herramienta cada vez más clave para desenredar las complejas relaciones entre las diversas displasias esclerosantes. Antes de los avances genéticos, la clasificación se basaba fundamentalmente en fenotipos radiográficos y clínicos, lo que a veces podía llevar a agrupar condiciones con mecanismos subyacentes diferentes. La identificación de genes causales distintos para fenotipos que pueden tener alguna similitud (como la osteoesclerosis generalizada o focal) permite una delimitación más objetiva y basada en la etiología de

estas enfermedades. A medida que se descubran más genes implicados en la osteomesopiconosis y otras displasias óseas raras, la clasificación se volverá más robusta, lo que podría tener implicaciones significativas para el asesoramiento genético y, eventualmente, para el desarrollo de terapias dirigidas. Se necesita una nosología más refinada basada en la genética y la patogenia molecular para clasificar estas displasias de forma más precisa.

VIII. MANEJO, TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

A. ENFOQUE CONSERVADOR Y SINTOMÁTICO

Dado el curso inherentemente benigno de la osteomesopiconosis, el enfoque de manejo es predominantemente conservador y sintomático¹. No se requiere un tratamiento específico dirigido a modificar la displasia ósea subyacente. Si los pacientes experimentan dolor, como el dolor de espalda crónico de bajo grado que a veces se asocia con la condición, el tratamiento se centra en el alivio de estos síntomas. Esto puede incluir analgésicos convencionales, medidas de fisioterapia o modificaciones del estilo de vida, según la necesidad individual. El manejo del dolor crónico en el contexto de displasias esqueléticas benignas en general puede ser un desafío y a menudo es inespecífico^{23,24}; sin embargo, es importante reiterar que la osteomesopiconosis suele cursar con dolor leve o, más comúnmente, es asintomática.

B. RECONOCIMIENTO DE SU NATURALEZA BENIGNA PARA EVITAR INTERVENCIONES INNECESARIAS

Un aspecto fundamental y quizás el más crucial del manejo de la osteomesopiconosis es el reconocimiento temprano y certero de su naturaleza benigna. Una vez que se establece el diagnóstico y se diferencia de condiciones más graves (especialmente metástasis óseas), se deben evitar investigaciones radiológicas adicionales extensas o intervenciones terapéuticas más agresivas que no son necesarias y que podrían generar iatrogenia o ansiedad en el paciente [1]. En este sentido, el principal “tratamiento” es el diagnóstico correcto acompañado de una adecuada educación y tranquilización del paciente.

C. PRONÓSTICO A LARGO PLAZO Y CALIDAD DE VIDA

El pronóstico a largo plazo para los individuos con osteomesopcnosis es excelente. La esperanza de vida es normal y no se ve afectada por esta condición [1]. De manera similar, la estatura y el desarrollo intelectual son normales y no se ven comprometidos [1]. En general, la calidad de vida de las personas con osteomesopcnosis no se ve significativamente afectada. El dolor de espalda crónico, si está presente y es persistente, podría tener algún impacto en las actividades diarias, pero no existen datos específicos en la literatura que evalúen formalmente la calidad de vida en esta población. La inferencia de una buena calidad de vida se basa en la naturaleza benigna y a menudo asintomática de la enfermedad. Es importante no extrapolar el impacto en la calidad de vida de otras enfermedades óseas más problemáticas, como la osteoporosis severa con fracturas, a la osteomesopcnosis [25].

D. ASESORAMIENTO GENÉTICO

Dado que la osteomesopcnosis se hereda con un patrón autosómico dominante, el asesoramiento genético es una parte importante del manejo integral de los individuos afectados y sus familias [2]. A través del asesoramiento genético, se puede informar a los pacientes sobre la naturaleza de la condición, el modo de herencia y el riesgo de transmisión a la descendencia, que es del 50% para cada hijo de un progenitor afectado. Esto permite a las familias tomar decisiones informadas respecto a la planificación familiar y la posible evaluación de otros miembros de la familia.

E. GRUPOS DE APOYO AL PACIENTE

En la revisión de la literatura disponible, no se identificaron grupos de apoyo específicos dedicados exclusivamente a la osteomesopcnosis. Orphanet menciona la existencia de organizaciones de pacientes para enfermedades raras de forma genérica [4], pero no una específica para esta displasia. Esta ausencia de grupos de apoyo específicos probablemente resalta la ultra-rareza de la condición y el posible aislamiento que pueden experimentar los pacientes y sus familias [27]. Las enfermedades muy raras a menudo carecen de la masa crítica de pacientes necesaria para formar y sostener organizaciones de apoyo dedicadas. Los médicos deben ser conscientes de esta posible necesidad no satisfecha

y, cuando sea apropiado, dirigir a los pacientes y sus familias hacia recursos más generales para enfermedades raras o genéticas. La conexión con centros de expertos en enfermedades óseas raras, como los que pueden estar referenciados por organizaciones como Orphanet, también podría ser beneficiosa para obtener información especializada y apoyo.

IX. INVESTIGACIÓN ACTUAL Y DIRECCIONES FUTURAS

A pesar de su naturaleza benigna, la osteomesopcnosis sigue presentando interrogantes científicos que justifican la investigación continua. Los avances en la comprensión de esta rara displasia pueden, a su vez, arrojar luz sobre mecanismos más amplios de la homeostasis ósea.

A. LAGUNAS EN EL CONOCIMIENTO ACTUAL

Existen varias áreas donde el conocimiento sobre la osteomesopcnosis es aún incompleto:

- **Base Genética Completa:** Aunque la implicación del gen ALOX5 ha sido un avance significativo, la evidencia de heterogeneidad genética [13] indica que otros genes causales aún no han sido identificados. Es probable que variantes en diferentes genes puedan conducir a fenotipos similares o solapantes.
- **Mecanismos Fisiopatológicos Detallados:** Se necesita una elucidación más profunda de cómo las variantes genéticas (tanto las relacionadas con ALOX5 como otras aún por descubrir) conducen al fenotipo específico de osteoesclerosis axial. La interacción precisa de la vía de ALOX5 con el sistema RANKL/OPG y otros moduladores de la homeostasis ósea requiere una investigación más exhaustiva.
- **Espectro Fenotípico Completo:** Aunque se considera que los síntomas son generalmente leves o ausentes, se necesita una mejor caracterización de la variabilidad clínica. Esto incluye determinar la prevalencia real de síntomas como el dolor crónico y explorar la posible asociación, aunque rara, con otras manifestaciones esqueléticas o extraesqueléticas.
- **Historia Natural a Largo Plazo:** Si bien se asume un curso benigno con una esperanza de vida

normal, los estudios longitudinales detallados que sigan a cohortes de pacientes a lo largo de muchas décadas son escasos.

- **Relación Precisa con Otras Displasias:** La clasificación nosológica, especialmente en lo que respecta a su relación con la osteopoiquilosis y otras displasias esclerosantes, necesita ser clarificada y refinada mediante enfoques genéticos y moleculares integrados.

B. POTENCIALES ÁREAS DE INVESTIGACIÓN FUTURA

Para abordar estas lagunas, la investigación futura podría enfocarse en:

- **Estudios Genéticos en Cohortes Más Amplias:** Utilizar tecnologías de secuenciación de próxima generación, como la secuenciación del exoma completo (WES) y la secuenciación del genoma completo (WGS), en un mayor número de familias y casos esporádicos para identificar nuevos genes causales y variantes genéticas.
- **Estudios Funcionales de Variantes Genéticas:** Una vez identificadas nuevas variantes candidatas, investigar su impacto funcional en la estructura y función de las proteínas codificadas, así como sus efectos en las vías celulares relevantes, utilizando modelos celulares (por ejemplo, osteoblastos u osteoclastos derivados de pacientes o modificados genéticamente) y, si es posible, modelos animales.
- **Investigación de la Vía ALOX5 en el Hueso:** Profundizar en el papel fisiológico y patológico de la enzima 5-lipooxigenasa y sus productos, los leucotrienos, en la biología ósea normal y en diversas enfermedades óseas, más allá del contexto específico de la osteomesopichnosis. Esto podría revelar nuevas interacciones y mecanismos reguladores.
- **Desarrollo de Biomarcadores:** Aunque los marcadores de recambio óseo convencionales suelen ser normales en la osteomesopichnosis, la investigación podría explorar la utilidad de nuevos biomarcadores (proteómicos, metabolómicos) que puedan reflejar de manera más sutil el estado patológico subyacente o ayudar a diferenciarla de

otras condiciones.

- **Registros Internacionales de Pacientes:** El establecimiento de registros internacionales de pacientes con osteomesopichnosis y otras displasias óseas raras es crucial. Estos registros facilitarían la recopilación estandarizada de datos clínicos, radiográficos y genéticos, permitiendo estudios colaborativos con mayor poder estadístico.

- **Estudios de Imagen Avanzados:** La aplicación de técnicas de imagen avanzadas, como la micro-tomografía computarizada (micro-CT) de alta resolución (en biopsias) o técnicas cuantitativas de imagen in vivo, podría permitir una caracterización más detallada de la microarquitectura

La osteomesopichnosis, a pesar de su rareza, puede servir como un “modelo natural” para estudiar nuevas vías implicadas en la regulación de la masa ósea. La identificación de ALOX5 [15] ha vinculado una vía metabólica (la de los leucotrienos), no tradicionalmente considerada central en la biología ósea, con un fenotipo de alta masa ósea. Las enfermedades raras monogénicas a menudo proporcionan información crucial sobre la función de genes y vías que tienen implicaciones más amplias para enfermedades comunes. Por lo tanto, el estudio de la osteomesopichnosis, especialmente de sus bases genéticas y moleculares, podría revelar nuevos reguladores de la homeostasis ósea que, a su vez, podrían ser relevantes para entender o incluso tratar condiciones de baja masa ósea como la osteoporosis, o bien otras formas de osteoesclerosis.

El progreso en enfermedades raras como la osteomesopichnosis se acelera notablemente mediante la colaboración multidisciplinaria entre clínicos (reumatólogos, endocrinólogos, pediatras), radiólogos, genetistas, biólogos moleculares y, fundamentalmente, los pacientes y sus familias, a través de redes y consorcios de investigación. Dado que se han reportado pocos casos [2] y que la genética es heterogénea [13], ningún centro o investigador individual probablemente tendrá suficientes pacientes o recursos para abordar todas las lagunas de conocimiento de forma aislada. El establecimiento de registros internacionales, biobancos compartidos y proyectos de investigación colaborativos, como los que se promueven para enfermedades raras en general [4],

será esencial para avanzar en la comprensión y el manejo óptimo de la osteomesopiconosis.

X. CONCLUSIÓN

A. RESUMEN DE LOS PUNTOS CLAVE

La osteomesopiconosis es una displasia ósea esclerosante de muy baja frecuencia, que se hereda de forma autosómica dominante. Su sello distintivo es la presencia de esclerosis ósea predominantemente en el esqueleto axial (columna vertebral y pelvis), con un curso clínico generalmente benigno y síntomas que suelen ser leves o estar ausentes. Un aspecto fundamental en su abordaje es el diagnóstico diferencial, que debe considerar y excluir diligentemente otras entidades, especialmente las metástasis osteoblásticas y formas de osteopetrosis, que conllevan un pronóstico y un manejo muy diferentes.

Los avances recientes en la investigación genética han comenzado a desvelar su base molecular, con la implicación del gen ALOX5 y su consecuente alteración de la vía RANKL/OPG en, al menos, un subgrupo de pacientes. No obstante, la evidencia de heterogeneidad genética sugiere que la historia etiológica de la osteomesopiconosis está aún por completarse. El manejo de esta condición es fundamentalmente sintomático, enfocado en el alivio del dolor si este se presenta, y el pronóstico a largo plazo es excelente, con una esperanza de vida normal.

B. IMPORTANCIA CLÍNICA DEL RECONOCIMIENTO DE LA OSTEOMESOPICONOSIS

El reconocimiento preciso y oportuno de la osteomesopiconosis por parte de los profesionales de la salud, especialmente radiólogos, reumatólogos y médicos de atención primaria, es de suma importancia clínica. Este reconocimiento permite evitar la realización de investigaciones diagnósticas invasivas y costosas, así como tratamientos innecesarios que podrían derivarse de una confusión con patologías más graves. Además, un diagnóstico correcto es esencial para proporcionar tranquilidad a los pacientes y sus familias, y para ofrecer un asesoramiento genético adecuado sobre el riesgo de transmisión a la descendencia. A pesar de su rareza, la osteomesopiconosis es una entidad que los clínicos deben conocer y considerar dentro del amplio espectro de las osteoesclerosis, para asegurar un manejo apro-

piado y centrado en el paciente.

C. PERSPECTIVA FINAL

Aunque la osteomesopiconosis es una condición benigna con un impacto limitado en la salud general de los individuos afectados, sigue siendo un área de considerable interés científico. Su estudio ofrece una ventana única para desentrañar los complejos mecanismos que regulan la homeostasis ósea y la determinación de la masa ósea. La investigación continua es necesaria para comprender completamente su base genética diversa, los detalles de su fisiopatología y su relación exacta con otras displasias esqueléticas.

El “viaje” de la osteomesopiconosis, desde ser considerada inicialmente una curiosidad radiológica definida por sus patrones de imagen y su agregación familiar [1], hasta convertirse en un modelo de enfermedad con implicaciones moleculares específicas que involucran vías como la de ALOX5 y RANKL/OPG [11], ejemplifica cómo el estudio de las enfermedades raras puede evolucionar. Esta evolución, desde la descripción fenotípica hasta la elucidación de mecanismos moleculares, a menudo ofrece conocimientos que trascienden la propia enfermedad rara, aportando valor al avance de la ciencia biomédica en general.

REFERENCIAS

1. Spinel-Bejarano N, Payares E, Rueda H. Osteoesclerosis axiales. Propuesta para una nueva aproximación diagnóstica. Rev Colomb Reumatol. 2007 Mar;14(1):5-17.
2. Maroteaux P. Ostéomésopycnose. Une nouvelle ostéosclérose à transmission dominante (à propos de 5 observations). Arch Fr Pediatr. 1980 Dec;37(10):683-9.
3. NCBI. Axial osteosclerosis (Concept Id: C0432264) [Internet]. 2025. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/medgen/98482>
4. Orphanet. Osteomesopyknosis [Internet]. 2025. Disponible en: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/2777>

5. Bell DJ, Gaillard F. Osteomesopyknosis. Radiopaedia.org [Internet]. 2011. Disponible en: <https://radiopaedia.org/articles/osteomesopyknosis>
6. Bell DJ. Osteomesopyknosis | Radiology Reference Article. Radiopaedia.org [Internet]. 2025.
7. Oxford English Dictionary. Medical, adj. & n. meanings, etymology and more [Internet]. Oxford University Press; 2025.
8. RxList. Definition of Medical etymology [Internet]. 2025.
9. Ihde LL, Forrester DM, Gottsegen CJ, et al. Sclerosing bone dysplasias: genetic, clinical and radiology update of hereditary and non-hereditary disorders. *Radiographics*. 2011;31(7):1865-82.
10. Physiopedia. Skeletal Dysplasia [Internet]. 2025.
11. Simon L, Cazalis P, Dryll A, et al. Osteomesopycnosis. A new autosomal dominant osteosclerosing bone disease. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1979;46:375-382.
12. Choïs, Kang JH, Kim JY, et al. A First Case of Osteomesopyknosis in Korea. *J Bone Metab*. 2015;22(2):83-86.
13. De Alerru C, et al. Osteomesopyknosis: A Bone-Sclerosing Disorder that May be Confused with Bone Metastases. *Int J Mol Sci*. 2025;26:1450.
14. GARD. Osteomesopyknosis | About the Disease [Internet]. 2025.
15. Fernández-Luna JL, Hernández JL, Curiel-Olmo S, et al. Osteomesopyknosis associated with a novel ALOX5 variant that impacts the RANKL pathway. *Mol Genet Genomic Med*. 2024;12(5):e2439.
16. Wikipedia. Arachidonate 5-lipoxygenase [Internet]. 2025.
17. Miyazawa K, Mori K, Tanaka M, et al. Multifarious Functions of Leukotrienes in Bone Metabolism. *J Bone Miner Res*. 2023;38(8):1135-1145.
18. ELISA Kits. TNFSF11/RANKL: A Key Regulator of Bone Metabolism and Beyond [Internet]. 2025.
19. JensenLab. DISEASES - PTH [Internet]. 2025.
20. Physiopedia. Osteopoikilosis [Internet]. 2025.
21. Gottsegen CJ, James PJ, Mirza A, et al. Osteopoikilosis. Radiopaedia.org [Internet]. 2011.
22. Scielo. Migratory arthralgia and sclerosing bone lesions. Differential diagnosis [Internet]. 2025.
23. Mourik JBA. Multiple Epiphyseal Dysplasia: Clinical and genetic studies [Tesis Doctoral]. Rotterdam: Erasmus University Rotterdam; 2014.
24. Oxford Academic. Bone pain in fibrous dysplasia does not rely on aberrant sensory nerve sprouting or neuroma formation. *J Bone Miner Res*. 2025.
25. Verywell Health. Osteoporosis: Prognosis, Complications, and Treatment [Internet]. 2025.
26. United Ostomy Associations of America. Support Group Finder [Internet]. 2025.
27. Rare Bone Disease Alliance. Patient Network Organizations [Internet]. 2025.



ENFERMEDAD DE PAGET ÓSEA

Alonso Cortina¹

Antonio Iglesias-Gamarra²

INTRODUCCIÓN

Al parecer la Enfermedad Ósea de Paget (E.O.P.) fue descrita por primera vez por Saucerotte en 1801, pero hay algunos informes muy poco estudiados por los historiadores, como los de Rullier en 1812, Wilks en 1869 y Czerny en 1873¹⁻⁴. Sin embargo, la mejor descripción clínica de la enfermedad fue realizada por Sir James Paget el 14 de noviembre de 1876, en un trabajo que tituló «Una forma crónica de inflamación de los huesos» (osteítis deformans) ante la Real Academia Médico-Quirúrgica de Londres. Paget era un cirujano inglés y realizó la descripción completa de cinco casos con sus aspectos clínicos y de anatomía patológica por las autopsias que se realizaron, y la denominó «osteítis deformans»⁵. Este trabajo se publicó con el título *A Chronic Form of Inflammation of the Bones*. La descripción de Paget sobre la inflamación fue algo inexacta al considerarla puramente inflamatoria (no olvidar que Paget era un médico notable de Londres y los procesos inflamatorios no estaban muy definidos para su época); él notó la hipertermia de la piel adyacente a los huesos comprometidos, especialmente en las tibias.

Sir James Paget describió una enfermedad de larga duración bien tolerada por los pacientes comprometidos y caracterizada por deformaciones óseas, las cuales describió clínicamente y confirmó en las autopsias. Para finales del siglo XIX la enfermedad se consideraba una rareza, pero con el advenimiento de la radiología se logró establecer una mayor frecuencia de la misma. James Paget nació en Great Yarmouth, Reino Unido, el 11 de enero de 1814; se le considera un cirujano y patólogo británico recordado por la enfermedad ósea de Paget y, junto con Rudolf Virchow, como uno de los fundadores de la patología científica⁶.

Por el rigor científico del profesor Paget, después de su publicación como «osteítis deformans», él encontró este nombre mencionado por el profesor Vincenz Czerny de Friburgo como una enfermedad descrita por él en el *Wiener Medizinische Wochenschrift* el

27 de septiembre de 1873 como «Eine locale Malacie des Unterschenkels», una inflamación aguda de la tibia y el peroné (conceptos que se ampliarán posteriormente).

El doctor Paget no estaba enterado de la descripción de Czerny (médico nacido en Trautenau, Bohemia, a la sazón Imperio Austro-Húngaro, y fallecido en Alemania en 1916). Otro importantísimo personaje de la historia de la medicina, Sir Jonathan Hutchinson, en una comunicación a la revista *British Medical Journal* en referencia a la osteítis deformans, la denominó enfermedad de Paget del hueso (Paget's Disease of bone). Se podría afirmar que se trató de un acto de sincera gratitud y reconocimiento a quien había sido su mentor durante su formación integral como médico del hospital St. Bartholomew de Londres. En efecto, entre ellos se estableció una sólida relación de amistad y profesionalidad, tanto así que el doctor Paget solía enviarle algunos pacientes con procesos patológicos complejos con el objetivo de conocer una segunda opinión; el doctor Hutchinson, al igual que Paget, también fue nombrado caballero del Imperio Británico en 1908. El término «Osteodystrophia deformans» es menos conocido para denominar la enfermedad de Paget; una búsqueda en Medline sugiere su uso solamente en la literatura no inglesa, particularmente en Alemania, sin embargo, resulta ser más preciso para describir la patología subyacente en esta enfermedad. Llama la atención, en ese orden de ideas, que el término «osteítis deformans» sólo aparece en el prefacio y el párrafo de la descripción realizada inicialmente por James Paget.

En Norteamérica el primer informe de esta enfermedad fue hecho por McPhedran en 1885, quien describió en Toronto el caso de una mujer inglesa de 63 años que notó alargamiento y arqueamiento de la tibia derecha y del fémur⁷. Después de la Primera Guerra Mundial y con el descubrimiento de los rayos X, se incrementó el diagnóstico de la enfermedad y se pudo clasificar en 2 tipos: poliostótico y monostótico. Algunas publicaciones como la de Schmorl⁸

1 Profesor Titular de la Facultad Medicina, Universidad Nacional, BogotáColombia

2 Profesor Titular de la Facultad Medicina, Universidad Nacional, BogotáColombia

(8) en 1932, quien logró informar 138 casos de esta enfermedad en estudios de cadáveres mayores de 40 años, describía una incidencia del 3%. Cuatro años después, Gutman y Kasabach⁹ realizan un análisis sobre 116 casos con E.O.P.; es posible que fuese la primera serie de casos publicados de E.O.P. Rast y Weber¹⁰ describen la enfermedad en 3 hermanas en 1937. Collins¹¹, en un artículo en la revista Lancet en 1956, reportó una incidencia de 3.7% en una investigación sobre 650 necropsias no seleccionadas en individuos mayores de 55 años, especialmente en personas de la tercera edad, siendo muy rara antes de los 40 años. Estos primeros estudios informaban que la enfermedad era más común en Gran Bretaña, Australia y algunos países europeos; no era común en Estados Unidos y era muy rara en China y África^{1,2,6}.



Figura 1. Reconstrucción 3D de una Tomografía Computarizada (TC) del cráneo, vista superior. Se observa un engrosamiento marcado de la calota con una superficie irregular, "apolillada" o "festoneada". Esta imagen demuestra la desorganización de la arquitectura ósea con áreas mixtas líticas (destructivas) y escleróticas (formativas), características de la fase mixta de la enfermedad.

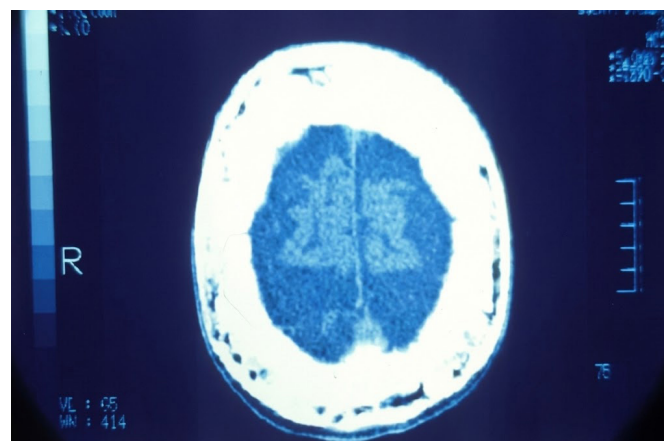


Figura 2. Tomografía Computarizada (TC) axial de cráneo que muestra un engrosamiento severo y desorganizado de la bóveda craneal (calota). Nótase la pérdida de la estructura diploica normal, reemplazada por un patrón mixto de áreas líticas (oscuras) y escleróticas (densas), característico de la apariencia en "copos de algodón" (cotton-wool).



Figura 3. (Izquierda) Detalle del cráneo que muestra un engrosamiento severo, porosidad y una superficie "festoneada", compatible con la descripción histórica de "concha de vieira". (Derecha) Esqueleto completo del mismo individuo que exhibe el característico engrosamiento y arqueamiento de los huesos largos.¹⁷

REFERENCIAS

1. Saucerotte N. *Mélanges de Chirurgie*. Paris: F. Buisson; 1801.
2. Rullier P. *Sur l'osteomalacie* [Tesis]. Paris; 1812.
3. Wilks S. Case of osteoporosis or spongy hypertrophy of the bones (calvaria, clavicle, os femoris and rib). *Trans Pathol Soc Lond*. 1869;20:273-277.
4. Czerny V. Eine locale Malacie des Unterschenkels. *Wien Med Wochenschr*. 1873;23:894-899.
5. Paget J. On a Form of Chronic Inflammation of Bones (Osteitis Deformans). *Med Chir Trans*. 1877;60:37-64. Resnick, Donald, and Gen Niwayama. *Diagnosis of Bone and Joint Disorders, with Emphasis on Articular Abnormalities*. Philadelphia: Saunders, 1981. Print.
6. Original: Paget S. *Memoirs and Letters of Sir James Paget*. London: Longmans, Green and Co; 1901. (Referencia biográfica estándar).
7. McPhedran A. Osteitis deformans. *Canad Pract*. 1885;10:1-6.
8. Schmorl G. Über Ostitis deformans Paget. *Virchows Arch Path Anat*. 1932;283:694-751.
9. Gutman AB, Kasabach HH. Paget's disease (osteitis deformans): Analysis of one hundred and sixteen cases. *Am J Med Sci*. 1936;191(3):361-380.
10. Rast H, Weber FP. Paget's bone disease in three sisters. *Br Med J*. 1937;1(4000):918-919.
11. Collins DH. Paget's disease of bone; incidence and subclinical forms. *Lancet*. 1956;271(6933):51-57.
12. Iglesias Gamarra A, Vásquez Lamadrid J, Abud Mendoza C. Enfermedades metabólicas del hueso. En: *Tratado de Reumatología*. Bogotá: Editorial Médica; [Año]. p. 573-594.
13. Carbonell Abello J, Rotes Sala D. Enfermedad ósea de Paget. En: Pascual Gómez E, Rodríguez Valverde V, Gómez-Reino Carnota JJ, editores. *Tratado de Reumatología*. Vol 2. Madrid: Arán Ediciones; 2000. p. 2033-2050.
14. Singer FR. *Paget's Disease of Bone*. New York: Plenum Medical Book Co; 1997.
15. Barry HC. Paget's disease of bone. *Med J Aust*. 1971;1(18):982.
16. Resnick D, Niwayama G. *Diagnosis of Bone and Joint Disorders, with Emphasis on Articular Abnormalities*. Philadelphia: Saunders; 1981.
17. Paget J. On a form of chronic inflammation of bones (osteitis deformans). *Med Chir Trans*. 1877;60:37-64. (Los especímenes originales se conservan en el Museo del Hospital St. Bartholomew).

ENFERMEDAD DE PAGET DEL HUESO (E.O.P: ENFERMEDAD ÓSEA DE PAGET)

Alonso Cortina¹ Antonio Iglesias Gamarra M.D.²

INTRODUCCIÓN E HISTORIA

Esta enfermedad es más conocida por su epónimo que por el nombre que inicialmente le asignó quien hizo su descripción oficial por primera vez. Es así como el Dr. James Paget, el 14 de noviembre de 1877, ante la Sociedad Médico-Quirúrgica de Londres, presentó la descripción de una enfermedad previamente desconocida, caracterizada por lo que él consideró un proceso inflamatorio del tejido óseo¹. Se trataba, en efecto, de cinco casos. El convencimiento de que ocurría un proceso inflamatorio motivó a denominarla OSTEÍTIS DEFORMANTE.

El título original de su artículo científico fue “On a form of Chronic Inflammation of Bones” (Sobre una forma de inflamación crónica de los huesos). Empero, con el paso del tiempo, se demostró la ausencia de una respuesta inflamatoria clásica. Por ello, algunos autores han sugerido un término más apropiado: *osteodistrofia deformans*^{2,3}.

El artículo de Paget debe analizarse desde el punto de vista histórico, ya que a finales de 1876 el concepto de “osteítis deformans” se asociaba también a descripciones de raquitismo y osteomalacia. Lo importante del artículo son las historias clínicas de los cinco pacientes mayores de 60 años, los estudios de autopsia y el uso del microscopio para el estudio de la patología. En pleno siglo XIX, Paget describía magistralmente: “Que los espacios Haversianos o canales eran ocupados por sustancias óseas ordinarias que contienen numerosas lagunas y canalículos; y los canales Haversianos se comunican con los espacios medulares”. Los aspectos clínicos los analizó en sus pacientes; además, las fotos son muy características y las imágenes de anatomía patológica, magistrales.

Actualmente, se considera un trastorno crónico del remodelado óseo sin componente inflamatorio. A pesar de la intensa actividad investigadora, no se ha logrado demostrar un origen infeccioso, endocrino, vascular o autoinflamatorio definido, conociéndose solo algunos aspectos patogénicos.

James Paget nació en Great Yarmouth, Reino Unido, el 11 de enero de 1814. Se le considera un cirujano y patólogo británico, recordado por la Enfermedad Ósea de Paget (E.O.P.), y reconocido junto con Rudolf Virchow como uno de los fundadores de la patología científica.

En 1888, otro personaje crucial de la historia de la medicina, Sir Jonathan Hutchinson, en una comunicación al British Medical Journal referente a la osteítis deformans, la denominó Enfermedad de Paget del Hueso (Paget’s Disease of Bone). Se podría afirmar que se trató de un acto de sincera gratitud y reconocimiento a quien había sido su mentor durante su formación en el Hospital St. Bartholomew de Londres. Entre ellos existía una sólida relación de amistad y profesionalidad; tanto así que el Dr. Paget solía enviarle pacientes con procesos patológicos complejos para una segunda opinión. El Dr. Hutchinson, al igual que Paget, también fue nombrado Caballero del Imperio Británico en 1908^{4,5}.

Aunque el término “osteodystrophia deformans” es más preciso para describir la patología subyacente, es menos conocido. Una búsqueda en Medline sugiere su uso principalmente en literatura no inglesa, particularmente en Alemania. Llama la atención que el término “osteítis deformante” solo aparece en el prefacio y prólogo de la descripción inicial del Dr. Paget.

Sin embargo, en aras de la veracidad histórica, hemos de dar crédito al Dr. Vincenz Czerny, médico nacido en Trautenau, Bohemia (entonces Imperio Austro-Húngaro), quien en 1873 había reportado un caso similar de inflamación aguda de tibia y peroné (“Wine locale Malaciedes Unterschenkels”), hecho del cual el Dr. Paget aparentemente no estaba enterado⁶.

No es menos importante mencionar que la evidencia de la enfermedad data de hace 3.000 años. En investigaciones paleontológicas se han encontrado lesiones en vértebras de dinosaurios que se aseme-

1 Profesor Titular de la Facultad Medicina, Universidad Nacional, BogotáColombia

2 Profesor titular facultad de Medicina U. Nacional de Colombia. Miembro de Número Academia Nacional de Medicina

jan a la E.O.P., ubicadas entre el Paleozoico final y el Mesozoico medio⁷.

Por otra parte, pese a que en términos generales se recomienda evitar denominar las enfermedades con epónimos, en algunos casos es preferible utilizarlos. Tal es el caso, por ejemplo, ante la ausencia de nombres descriptivos basados en los cambios patológicos o morfológicos que se generan en el proceso. En este tipo de circunstancias, resultan muy apropiados los nombres con los que se honra al investigador o al primero en describir la enfermedad.

Algunos ejemplos incluyen: la enfermedad de Scheuermann (osteochondrosis juvenil de los cuerpos vertebrales o cifosis adolescente)⁸; enfermedad de Blount (osteodistrofia juvenil, osteochondrosis de la cara medial de la tibia o epífisis, o placa de crecimiento que ocasiona la tibia vara o arqueada)⁹; y la enfermedad de Thiemann (una rara enfermedad caracterizada por necrosis avascular de la epífisis de las articulaciones interfalángicas en dedos y arcos de pacientes juveniles, que puede confundirse con artritis juvenil) [10]¹⁰. Y, para cerrar este acápite, debemos mencionar los muy conocidos Enfermedad de Cushing y Síndrome de Cushing, en honor al neurocirujano Dr. Harvey Cushing, caracterizados por hipercortisolismo; como también la enfermedad de Addison, una especie de antítesis de la anterior^{11,12}.

Esos nombres proporcionan un vínculo interesante con nuestra herencia médica, pero en una época en que la literatura médica es accesible a nivel mundial pueden causar confusión si no se reconocen ampliamente. El informe aludido fue publicado por el Dr. James Paget en la revista *Medical-Chirurgical Transaction* en 1877.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Se considera que después de la Osteoporosis, la Enfermedad Ósea de Paget (E.O.P.) es la más frecuente en Europa, y en general en el mundo, respecto de las enfermedades metabólicas del hueso. Sin embargo, en la mayoría de los países no ha sido caracterizada la epidemiología de esta enfermedad; de todas maneras, en el Reino Unido se ha encontrado la mayor prevalencia¹³.

La distribución de los casos en grupos étnicos específicos ha sido evidente desde que se inicia el reconocimiento de la enfermedad. Sin embargo,

llama la atención que en diversos estudios no se reportan datos estadísticos similares en la comunidad residente en Australia, independientemente de que proceda directamente del Reino Unido (Inglaterra, Escocia, Gales) o de países nórdicos (Dinamarca), o que haya nacido en Australia (Oceanía).

En Australia y Gran Bretaña, la enfermedad es común, llegando a tener una prevalencia del 5% en mayores de 55 años. Existen informes de la presencia de la enfermedad en provincias específicas, como es el caso de Lancashire en Inglaterra¹⁴. La enfermedad es menos frecuente en Noruega, en la cual se presentan 0.16 casos por 10.000 habitantes.

Por otra parte, en España se considera de relativa baja prevalencia, comparada con la de otros países, especialmente los países nórdicos (Suecia, Dinamarca, Noruega, Finlandia e Islandia), Inglaterra y EE. UU. [13,15]. En España, en efecto, se estima entre el 2 al 3%; sin embargo, la Sierra de la Cabrera (Madrid) y la zona de Vitigudino (Salamanca) presentan también elevada prevalencia de alrededor del 5,7%¹⁵.

Esta enfermedad ósea de Paget ocurre por lo general en individuos mayores de 50 años, en su mayoría caucásicos descendientes de los europeos del norte. La prevalencia entre hombres y mujeres suele ser común en Estados Unidos, en donde se considera que la afectación puede alcanzar a tres millones de personas, de los cuales la mayoría es asintomática¹⁶. Sin embargo, cabe mencionar que es un poco más frecuente en hombres blancos y que ocurre, desde el punto de vista etario, en los decenios cuarto y quinto de la vida, aunque el diagnóstico por lo general se hace más tarde: se calcula hasta 10 años después de haber comenzado la enfermedad.

Una revisión sistemática reciente de la epidemiología de la E.O.P. concluyó que la incidencia y la gravedad de los nuevos casos han disminuido en los últimos años en la mayoría de los países, con la excepción de Italia¹⁷, circunstancia que no está clara aún. Se considera que los cambios en los patrones de migración global, con un aumento en la inmigración de áreas de baja incidencia (como el sur de Asia) al Reino Unido y América del Norte, un estilo de vida más sedentario, una mejor nutrición y una menor exposición a infecciones, se han ofrecido como posibles explicaciones de este fenómeno.

La mayoría de las comunicaciones de investigadores

y de las estadísticas de los países en donde ha sido más frecuente la Enfermedad Ósea de Paget, apuntan hacia una disminución de su incidencia tanto en Europa como en Norteamérica, e incluso recientes comunicaciones de países orientales como China. En efecto, en un reciente estudio liderado por el Dr. M. J. Cook publicado en diciembre del 2021, se concluye que el diagnóstico de la enfermedad de Paget ha continuado descendiendo desde 1999. La razón para la modificación a la baja de esta incidencia es desconocida; sin embargo, se considera que uno o más factores ambientales pueden ser determinantes¹³.

En ese mismo orden de ideas, el grupo de imagenólogos del Departamento de Radiología de la University of Otago, en Nueva Zelanda, liderado por el Dr. T. Doyle, afirma que la Enfermedad Ósea de Paget está disminuyendo en su incidencia, al extremo de casi convertirse en una rareza. En efecto, detectaron la enfermedad en el 2.6% de radiografías óseas en un lapso de 14 años y, en consecuencia, pudieron reafirmar, por un lado, la tendencia ampliamente conocida respecto de la presentación de esta enfermedad en las últimas etapas de la vida, y en algunos casos en su edad media; pero, por otra parte, les permite postular también que la Enfermedad Ósea de Paget llegará a ser una enfermedad rara en todo el orbe¹⁸.

Los estudios suramericanos han sido muy escasos, llamando primordialmente la atención los informes de Mautalen y cols.¹⁹. En Argentina. Sumando los casos de varias series, dicho autor encuentra que en su país se han descrito 590 casos, la mayoría de los cuales se encuentran en la población de Rosario, a 300 km al norte de Buenos Aires, ciudad en donde en 1914 se encontraba un 40% de la población de nacionalidad europea.

Se señala en el mismo informe la descripción de 7 casos de E.O.P. en Chile en un periodo de 17 años, y de cinco casos en Venezuela, de los cuales dos son españoles, dos del centro de Europa y uno no europeo. En México, Fredy Pumarejo Valle, en su tesis de grado de medicina interna, realizó la recopilación de 22 pacientes con E.O.P.²⁰. Carlos A. Cañas Arango, Álvaro Sánchez y Antonio Iglesias Gamarra informaron 12 casos, de los cuales cinco son nativos (mestizos autóctonos), lo que nos motiva a considerar las características multivariadas de la génesis de la enfermedad, donde los factores étnico-geográficos se presentan en forma caprichosa y dispersa.

Marcelo Sarli y cols.²¹ en el 2022, informan una serie de casos al estudiar desde 2012 hasta 2019, en un centro especializado en enfermedades óseas de Buenos Aires. Observaron 180 pacientes de 10.714 pacientes con enfermedades óseas, es decir, 1.68%; el promedio de edad fue 67 años y el 59.5% eran mujeres. Los pacientes asintomáticos fueron el 58.6%, con enfermedad monostótica en el 54.3%; los pacientes que recibieron zoledronato mejoraron. Informan que sus casos son más indolentes.

Nathalie Amaya y cols. en el año 2021, de la Facultad de Odontología de Buenos Aires, estudiaron 31 pacientes con E.O.P. que comprometía los maxilares, estudiados desde 1960 hasta el 2018. Esta enfermedad representaba el 0.05% de las patologías buco-maxilofaciales, la media de edad fue 61 años (44-85 años); 19 de los casos fueron mujeres. Estudiaron la histopatología: todos tenían el patrón en mosaico, 20 casos mostraron actividad osteoblástica, todos los casos mostraron necrosis focal y 11 casos mostraron cuadros osteomiélicos. Hasta el 2021, es la serie más grande sobre E.O.P. de los maxilares.

Fanganiello y cols.²² en el 2011 informan sobre una familia brasilera con miopatía por cuerpos de inclusión hereditaria con E.O.P. y demencia frontotemporal.

Para concluir lo relacionado con los aspectos epidemiológicos o ambientales, es pertinente mencionar algunas noxas que pueden estar involucradas como factores inductores o precipitantes, a saber: baja ingesta de calcio, deficiencia de hormona-vitamina D [23], excesiva carga biomecánica, tabaquismo, exposición a humo de leña en la infancia y exposición a plomo como factores o cofactores involucrados en la epidemiología de esta enfermedad [24,25].

ASPECTOS GENÉTICOS

Se considera que la herencia en esta enfermedad es de tipo autosómico dominante; cabe resaltar que en algunas regiones su historia familiar puede presentar variaciones importantes. Desde el punto de vista estadístico, por ejemplo, en el Reino Unido esta asociación familiar ocurre en el 15% de los casos, en tanto que en Canadá, exactamente en Quebec, la historia familiar concurrente alcanza hasta el 50% [26-28].

El gen del sequestosoma 1 está localizado en el

brazo largo del cromosoma 5 (5q35). Su transcrito tiene un tamaño de 16kb repartidas en 8 exones. El gen *SQSTM1* se traduce en una proteína de 62kDa, denominada proteína del sequestosoma 1 (p62), conformada por 434 aminoácidos, que se encarga de la ubiquitinación a nivel de la caspasa, para que se activen las caspasas efectoras y así se lleve a cabo la apoptosis, además de encargarse de la ubiquitinación del TRAF6 ²⁹.

En ese mismo orden de ideas, se ha encontrado que la penetrancia está entre el 80-90% en las personas portadoras del gen *SQSTM1*. En efecto, el mencionado gen se considera el más predisponente para desarrollar E.O.P.³⁰. Respecto del riesgo relativo, cabe enfatizar que en ocasiones se ha diagnosticado esta enfermedad en personas que no registran antecedentes familiares.

Los pacientes con E.O.P. tienen a menudo una historia familiar y se ha estimado que el riesgo en un familiar de primer grado es 7 veces mayor. En muchos estudios familiares, esta enfermedad se puede heredar en una forma autosómica dominante con alta penetrancia incompleta, que se incrementa con la edad [31].

En los últimos 20 años, la investigación ha permitido entender mejor la asociación genética con la Enfermedad Ósea de Paget. El análisis de ligamiento genético logró identificar varios loci en los cromosomas 2p36, 5q31, 5q35, 10p13 y 18q2. En 2014, el grupo de Ralston y Albagha³² reportó estos hallazgos y, además, informó que las mutaciones en el gen *SQSTM1* predicen la extensión y gravedad de la E.O.P.

Previos estudios sobre mutación los realizaron Laurin y cols³³. y Hocking y cols³⁴. sobre la mutación en el sequestosoma 1 de *SQSTM1* en la aparición de la E.O.P. familiar y esporádica.

Entre los estudios de análisis de familia con esta enfermedad se han identificado en los loci y los genes localizados en los cromosomas mencionados. Por el rigor científico del profesor Paget, después de su publicación como osteítis deformans, encontró este nombre mencionado por el profesor Czerny de Friburgo como una enfermedad descrita por él en el "Wiener medizinische wochenschrift" en septiembre 27 de 1873 como "Wine locale Malaciedes Unterschenkels" (una inflamación aguda de la tibia y

peroné), concepto que se ampliaría posteriormente ¹. Sir James Paget describe una enfermedad de larga duración, bien tolerada por los pacientes y caracterizada por deformidades óseas que describió clínicamente y que confirmó en sus necropsias¹. Su artículo titulado "Chronic inflammation of bones" se debe analizar desde el punto de vista histórico; a finales de 1876, el concepto de "osteítis deformans" se asociaba también a las descripciones del raquitismo y de la osteomalacia. Lo importante del artículo son las historias clínicas de los pacientes mayores de 60 años, los estudios de autopsia y el uso del microscopio para el estudio de la patología, que en pleno siglo XIX descubrió "que los espacios Haversianos o canales eran ocupados por sustancia ósea ordinaria...". Sobre los aspectos clínicos, los analiza en sus pacientes, especialmente con la deformación. Además, las fotos son muy características y las imágenes de los estudios de anatomía patológica son magistrales¹.

Durante el siglo XIX e inicio del siglo XX se consideró como una entidad rara, pero con el advenimiento de la radiología este concepto se logró cambiar.

Se considera que *SQSTM1* pudiese actuar como un factor predisponente, pero requiere algunos factores adicionales, como otros genes ambientales, para inducir la iniciación de la E.O.P. Los estudios de Bolland y cols³⁵. en un estudio transversal sobre E.O.P. indican que el 80% de los portadores de la mutación *SQSTM1* desarrollan la enfermedad en la octava década de la vida, pero los mecanismos moleculares para explicar esto aún no se han podido dilucidar, a pesar de los avances³⁶⁻³⁹ [36-39].

Algunos tóxicos, de acuerdo con los estudios de Usategui-Martín y cols⁴⁰. , diseñados para analizar los genes *GSTM1* y *GSTT1* del polimorfismo Ile105Val del gen *GSTP1* (implicados en la metabolización de toxinas exógenas), pudiesen tener un riesgo en el desarrollo de la E.O.P.

Algunas publicaciones como la de Schmorl⁴¹ en 1932, quien logró informar 138 casos de esta enfermedad en estudios de cadáveres mayores de 40 años, describía una incidencia del 3%. 4 años después, Gutman y Kasabach⁴² realizan un análisis sobre 116 casos con E.O.P.; es posible que fuese la primera serie de casos publicados. Rast y Weber⁴³ describen la enfermedad en tres hermanas. En 1956, Collins ⁴⁴ reportó en la revista Lancet una incidencia de 3.7% en

una investigación sobre 650 necropsias no seleccionadas en individuos mayores de 55 años, señalando que era muy raro antes de los 40 años. Estos primeros estudios informaban que la enfermedad era más común en Gran Bretaña, Australia y algunos países europeos, no era común en Estados Unidos y era muy rara en China y África.

Entre los genes loci se han descrito lo siguiente: *CSF1* (localizado en 1p13), *SQSTM1* (localizado en 5q35), en el cromosoma 7q33 los genes *NUP205*, *SLC13A4* y *CNOT4*. El *TM7SF4* (también conocido *DCSTAMP*, localizado en el cromosoma 8q22), *TNFRSF11B* (localizado en el cromosoma 8q24), *VCP* en el 9p13, *OPTN* en el 10p13, *TNFRSF11A* en el 18q21, *RIN3* en el 14q33 y en el cromosoma 15q24 los genes *GOLGA5* y *PML*. Actualmente los aspectos genéticos son muy importantes para aclarar esta asociación con la E.O.P. de acuerdo con los estudios de Laurin y cols. en el 2002³³, Hocking y cols. en el 2002³⁴, Morissette y cols. en el 2006³⁵, Bolland y cols. en el 2007 [36], Ralston y cols. en el 2014 [32], Albagha y cols. en el 2013³⁷ y de Gennari y cols. en el 2014³⁸.

Además de *SQSTM1*, otros genes como *TNFRSF11A*, *TNFRSF11B*, *OPG* y *VCP* también han sido relacionados con la enfermedad ósea de Paget. Cabe resaltar que, entre ellos, *TNFRSF* se ha relacionado con Enfermedad Ósea de Paget Juvenil. El gen *TNFRSF11A* codifica para el receptor activador del factor nuclear kappa B (RANK), que es un regulador clave de la resorción ósea. El gen *TNFRSF11B* codifica para la osteoprotegerina (OPG), que es un inhibidor de la resorción ósea. La supresión homocigótica del gen *TNFRSF11B* causa osteopatía juvenil de Paget, también conocida como hipofosfatasa idiopática familiar^{33,35,45-48}.

Respecto de los aspectos genéticos, también resulta pertinente mencionar las características de esta enfermedad en otra latitud y población: el continente asiático, específicamente China. A diferencia de los pacientes occidentales, los pacientes chinos tienen un comienzo relativamente precoz y una frecuencia más baja de la mutación del gen *SQSTM1*, según se infiere del estudio realizado por Xiaohui Tao et al. de la Universidad de Shanghai⁴⁹. Además de tener una enfermedad más temprana, suele asociarse a tumores de células gigantes y se observa una mutación

del gen de la profilina 1. Además, se identificó una nueva mutación heterocigótica sin sentido en el gen *HNRNPA2B1* en un paciente masculino con fenotipo óseo aislado.

Recientemente, en marzo del 2022, el grupo de Dessay M. y colaboradores publicaron el caso de dos familiares con E.O.P., ligada a la mutación p.Pro-392Leu dentro del mismo gen *SQSTM1*, lo que estaría demostrando un digenismo.

Se han descrito varios trastornos óseos hereditarios raros que muestran superposición fenotípica con la E.O.P. clásica, pero que tienen una edad más temprana de inicio y son graves, tales como: osteólisis expansible familiar (O.E.F.), hiperfosfatasa esquelética expansible (H.E.E.) y la enfermedad de Paget familiar de inicio temprano.

HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS

Desde este punto de vista, la enfermedad se caracteriza por un aumento de la remodelación y de la masa ósea con una actividad anormal de los osteoclastos que da como resultado un aumento de la actividad osteolítica metabólica, en tanto que los osteoblastos cumplen su misión osteogénica normalmente (Alonso et al., 2017).

Tras la premisa enunciada en el párrafo anterior, es fácil inferir que la histopatología de la enfermedad ósea de Paget ha de estar alterada. En efecto, se caracteriza por disrupción de la arquitectura del hueso; es así como se describen tres fases: Mixta, Osteolítica y Osteoesclerótica.

La fase osteolítica, a su vez, se caracteriza por áreas de resorción debido al incremento exagerado de la actividad de los osteoclastos, caracterizados por múltiples núcleos en su citoplasma.

La fase osteoblástica que le sigue a la anterior está completamente desorganizada; en efecto, el desarrollo del hueso es fragmentado e irregular. Es así como se pueden observar partículas de huesos dispuestas irregularmente, semejante a un magno desorden. A medida que la enfermedad avanza, la actividad osteoblástica se hace predominante, caracterizada esa fase por una excesiva formación ósea en la cual se genera fibrosis y engrosamiento. El espacio medular se llena con mucho tejido fibroso altamente vascularizado, lo que explica la sensación de calor excesivo y fiebre persistente.

El hueso en la enfermedad de Paget a menudo adquiere mayor vascularización que el hueso

normal, circunstancia cuya consecuencia puede ser mayor incremento en el trabajo cardíaco, de tal magnitud que acaba por inducir insuficiencia cardíaca. También debe tenerse muy presente que el hueso pagético puede hacer tránsito a la malignidad, cuya consecuencia es una forma de osteosarcoma.

El déficit de vitamina D y de calcio es frecuente en pacientes mayores con enfermedad de Paget, y es importante corregirlo antes de dar bisfosfonatos para evitar complicaciones, tales como la hipocalcemia⁵⁰. Estudios recientes de biología molecular podrían ofrecer claves para comprender la patogenia común de ciertos desórdenes. La enfermedad de Paget es genéticamente heterogénea. Las mutaciones más frecuentes halladas se encuentran en el cromosoma 1, en la secuencia *SQSTM1*, que codifica la proteína p62, parte del factor de transcripción NF-KB, crucial para la diferenciación y actividad de osteoclastos. Curiosamente, este factor de transcripción también interviene en la Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1 (NEM1). Los genes involucrados en el Paget y en NEM1 comparten NF-KB como factor de transcripción. Hacen falta más estudios para establecer la potencial interacción entre *SQSTM1* y los genes de la NEM1 en el control de NF-KB y su significado en los tumores endocrinos y la reabsorción ósea.

Creemos que es importante considerar la posible asociación del hiperparatiroidismo primario concomitante en pacientes con enfermedad de Paget con concentraciones de calcio y de PTH elevados, debido a la posibilidad de mejoría sintomática con tratamiento quirúrgico. Se recomienda una evaluación rutinaria de calcio, fosfato y PTH, tanto en el diagnóstico como durante el seguimiento de enfermos con Paget.

No son pocas las personas que cursan la enfermedad ósea de Paget sin manifestar síntomas ni alteraciones que se expresen clínicamente. Se debe tener en cuenta que esta afirmación es válida para aquellos individuos que tengan compromiso monostótico o poliostótico. Es así como en algunas personas la alteración puede estar presente por mucho tiempo sin que se haya diagnosticado. En otras ocasiones pueden ser un hallazgo casual durante un estudio de imagen diagnóstica (Rayos X, TAC), indicado por otro motivo. Se debe enfatizar que, en efecto, la afectación de la enfermedad puede ser monostótica

o poliostótica, pero predomina la poliostótica.

Reid et al⁵¹ demostraron que el 41,8% de las personas con fosfatasa alcalina (ALP) total alta no sintieron dolor óseo. En la investigación PRISM (enfermedad de Paget: ensayo aleatorizado de manejo intensivo versus sintomático)⁵², 635 pacientes exhibieron un aumento de la ALP al inicio del estudio, pero solo 295 (46,4%) pacientes tenían dolor óseo. Además de la incomodidad, la E.O.P. tiene otras consecuencias.

Respecto de lo enunciado, específicamente lo relacionado con el diagnóstico por casualidad, viene bien mencionar el siguiente caso: Se trata en efecto de un hombre de 69 años de edad que consultó por molestias digestivas, cuya exploración, tras conocer la historia clínica, recomendaba que se hiciese una radiografía del tórax para observar pulmones. El resultado del tórax fue normal, pero se advirtió una alteración en el hombro izquierdo. Esto condujo a que se indicase radiografía del miembro superior cuyo resultado muestra desviación de la diáfisis humeral en forma de arco e hiperostosis de la cortical.

La etiología de la E.O.P. no se ha logrado determinar. Desde la publicación del libro de H.C. Barry en 1969, se planteó la posibilidad de una asociación genética por observar agrupamientos familiares. Rebel, Malkavi y Base en la revista *Nouvelle Presse Médicale* en 1974 notaron la presencia de anomalías en los osteoclastos; 2 años después, Mills y Singer describieron inclusiones nucleares, y Balse y Fournier detectaron ARNm como del virus del sarampión y del moquillo canino por la técnica de hibridación in vitro.

En 1991, Ralston y cols⁵³ no lograron detectar secuencias del paramixovirus por la técnica de PCR. En la década de los años 1990 se publicaron múltiples artículos buscando demostrar una etiología viral para la E.O.P., pero muchos laboratorios no demostraron o identificaron transcripciones de paramixovirus, y no se ha logrado cultivar un solo virus en las células de cultivos. En 1996, Helfrich y cols. no lograron documentar en 37 pacientes con E.O.P. la presencia del virus del moquillo o del sarampión.

En algunas enfermedades de tipo esclerosante como la picnodisostosis, se informaron algunos cuerpos de inclusión, pero tanto en la picnodisostosis como en

los diferentes tipos de osteopetrosis, su origen es más de tipo genético que ambiental. Existe evidencia de agregación familiar de casos y, en zonas geográficas en las que la enfermedad es prevalente, no se ha podido relacionar con el HLA, marcadores biológicos de herencia, ni tampoco con alguna alteración endocrinológica. Roodman y cols. en 1992 describieron un incremento de IL-6 en médula ósea y en la sangre periférica de pacientes pagéticos, pero también hay otras publicaciones que no demuestran un incremento de la IL-6. Victor A. McKusick en 1972 y Siris y cols. en 1991 señalaron que del 15% al 30% de los pacientes tienen una historia familiar y se ha descrito transmisión dominante.

Los pacientes con una historia familiar de E.O.P. tuvieron una enfermedad que se inició en forma más precoz y con deformaciones óseas. Se está estudiando el locus de susceptibilidad para la E.O.P. en el cromosoma 18q, debido a que esta región se encontró en una displasia esquelética parecida a la E.O.P., la osteólisis expansiva familiar. No hay claridad sobre esta asociación del cromosoma 18q y la E.O.P. No se ha logrado identificar un tóxico-ambiental que se pueda relacionar con la E.O.P.

Desde el punto de vista histopatológico, la E.O.P. constituye un paradigma interesante relacionado con el remodelado óseo a nivel del osteoclasto, donde se genera un aumento de la actividad osteoclástica; estos se distribuyen irregularmente en el interior de las células, en lugar de polarizarse en la zona de reabsorción. Las lagunas de Howship y los osteoclastos incrementan su tamaño, lo que radiológicamente se aprecia como zonas radiolúcidas o líticas. Estos osteoclastos tienen inclusiones intracitoplasmáticas e intranucleares que, por estudios de inmunohistoquímica, se han descrito como paramixovirus. Esto constituye la fase osteolítica.

La fase osteoblástica que le sigue a la anterior (esto es una actividad dinámica) presenta osteoblastos con formación de hueso rápido pero desorganizado. Este osteoide fragmentado e irregular presenta cambios en la estructura del colágeno depositado, que al mineralizarse no presenta su estructura laminar normal; estas partículas de huesos dispuestas irregularmente generan un magno desorden. A medida que avanza la enfermedad, se incrementa la actividad osteoblástica, que se traduce en una excesiva

formación ósea, generando una disposición laminar de los huesos pagéticos que produce fibrosis y engrosamiento; esta rápida neoformación no conforma la estructura laminar, lo que se conoce como la imagen en mosaico. El espacio medular se llena con mucho tejido fibroso altamente vascularizado. El hueso de la E.O.P. está más vascularizado que el hueso normal; esta circunstancia pudiese incidir en un mayor incremento del gasto cardíaco que, cuando es excesivo, ocasionaría insuficiencia cardíaca.

En casos de E.O.P. de larga evolución o en pacientes de edad avanzada, se observa un remodelado óseo muy disminuido, con pocas células activas y con trabeculaciones gruesas y en mosaico

Estas fases descritas en la E.O.P., como la fase osteolítica asociada al incremento de los osteoclastos, generan un desorden en la arquitectura y del patrón laminar del colágeno, conformando una matriz ósea de mala calidad. En la zona donde hay un aumento del remodelado óseo, estos osteoclastos pagéticos anormales reclutan un gran número de osteoblastos que se instalan en las zonas del remodelado, lo que da lugar a un aumento de la formación ósea o fase osteoblástica. Esta formación de hueso nuevo a una velocidad rápida se va a depositar en forma de un mosaico o fase mixta. Estas tres fases caracterizan los hallazgos radiológicos. En la fase lítica o inicial en el cráneo produce la osteoporosis circunscrita y en los huesos largos se observa la lesión que se describe como “brizna de hierba”

La segunda fase, debido al aumento de los osteoblastos, produce un aumento del grosor de las trabéculas óseas y se observa una hipertrofia irregular del hueso cortical; esta formación ósea estructuralmente no es sana, lo que produce un arqueamiento o fracturas.

“La médula ósea es infiltrada por un exceso de tejido conectivo y neovascularización. Según progresa la enfermedad, el remodelado óseo disminuye, dando lugar a un hueso esclerótico que caracteriza a la tercera fase (o fase en mosaico).”



Figura 1. *Desviación de la diáfisis humeral en forma de arco.*



Figura 2. *Hiperostosis con refuerzo de la cortical e imágenes (Diagnóstico de enfermedad de Paget, hecho por casualidad).*



Figura 3. *Enfermedad ósea Paget de compromiso monostótico en mujer de 63 años.*

Cabe mencionar que algunas lesiones óseas caracterizadas por engrosamiento óseo focal, como puede ser en el cráneo, sin que constituyan neoplasias, también pueden ocurrir durante la evolución de la enfermedad. Es así tanto en la enfermedad de Paget, como en la displasia fibrosa y en la histiocitosis. Se estima que el compromiso del cráneo por la Enfermedad Ósea de Paget es la localización más frecuente después de la pelvis; en efecto, ocurre entre el 65% y 70% de los casos. Debe tenerse en cuenta, como se dijo previamente, que el compromiso óseo suele ser asintomático. Sin embargo, a medida que la enfermedad avanza, los dolores de cabeza se vuelven más constantes, generalizados y severos. Se ha descrito neuropatía craneal de Paget, en la que es común el compromiso auditivo por alteración en la conducción.

(Caso clínico: Hombre de 63 años, blanco con síndrome cefalálgico cuya fosfatasa alcalina resultó muy alta; se quejaba además de otalgia derecha y disminución de la audición).

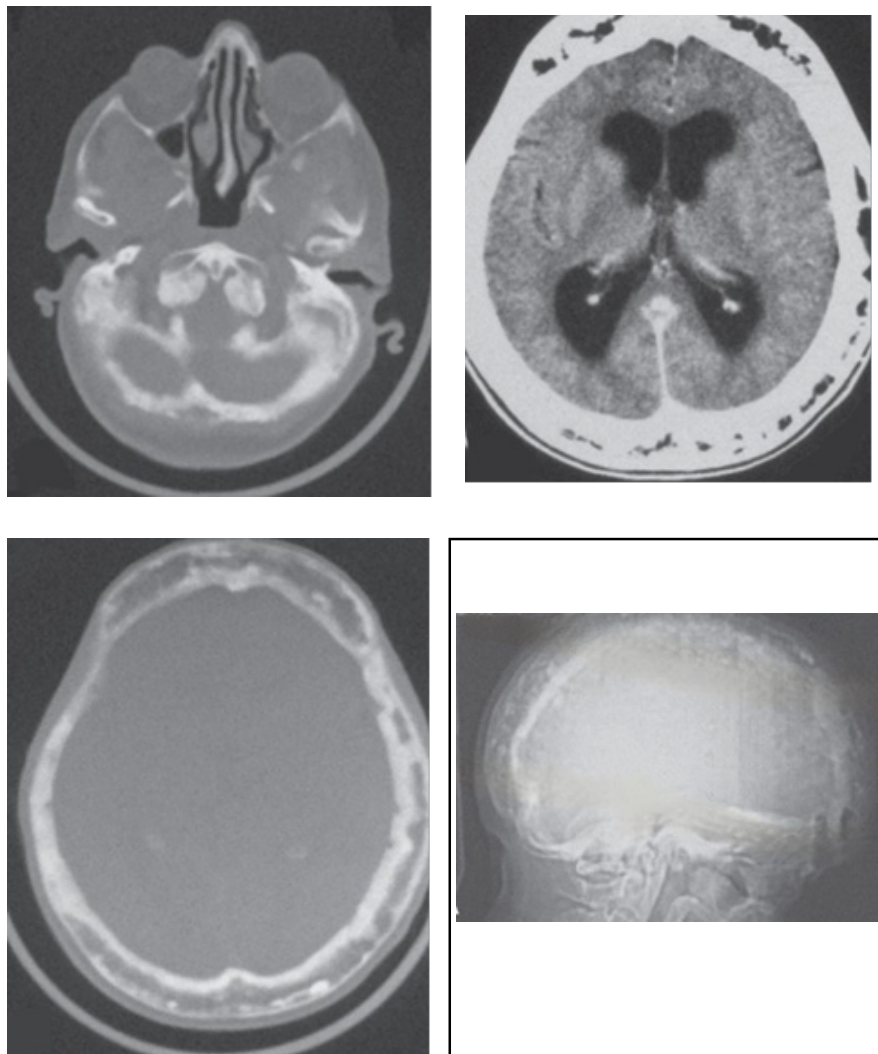


Figura 4

Merece mención especial la afectación auditiva en la Enfermedad de Paget del Hueso. En efecto, es una de sus posibles complicaciones. Se estima que, entre los pacientes pagéticos que tienen afectación craneal (cuyo compromiso se estima en promedio en un 35%), poco más del 60% presentan afectación de la capacidad auditiva. Al respecto, Acta Otorrinolaringológica Española ha publicado un estudio que concluye: “los sujetos con EOP presentaron una pérdida auditiva más severa y con mayor frecuencia de tipo transmisivo que el grupo control. Los sujetos con afectación de la calota craneal por EOP presentaron mayor pérdida auditiva que los sujetos sin afectación craneal”⁵⁴. El 24-50% de los pacientes pre-

sentan afectación craneal y, de estos, entre el 33 y el 92% presentan hipoacusia como signo auditivo más frecuente^{54,55}

Es menester enfatizar que no siempre se presenta la enfermedad ósea de Paget con compromiso de varios huesos (poliostótica); por el contrario, también puede ser monostótica. En estos casos, puede generar un reto diagnóstico, especialmente cuando compromete hueso cuya afectación puede causar manifestaciones que inducen a confusión y retraso del diagnóstico. Tal es el caso, por ejemplo, de afectación de vértebra que puede simular compresión de médula o raíz nerviosa espinal correspondiente ⁵⁶. Un compromiso inusual con la afectación de los hue-

secillos del oído –martillo, yunque y estribo– también puede ocasionar hipoacusia o sordera.

La evidencia apoya la existencia de un mecanismo coclear general subyacente del hueso pagético que está estrechamente relacionado con la pérdida de densidad mineral ósea en la cápsula coclear. Este mecanismo explica bien tanto los aspectos neurossensoriales de alta frecuencia como la brecha aire-hueso.

Cabe mencionar, como coda de este acápite, que a un personaje muy importante de la Historia Mundial de la Música y de la Humanidad, nada menos que Ludwig van Beethoven, cuya última sinfonía compuso cuando ya estaba completamente sordo, se le consideró como afectado por la enfermedad ósea de Paget. Su cabeza, además, era desproporcionadamente grande.

PRUEBAS DE AYUDA DIAGNÓSTICA

Las pruebas de ayuda diagnóstica son de orden imagenológico y serológico. En efecto, los rayos X y escáneres óseos, por un lado, como también marcadores bioquímicos del marcado recambio óseo como el N-Telopéptido, por el otro. También, en ese mismo orden de ideas, la elevación de la Fosfatasa Alcalina resulta ser muy diciente e importante. Prácticamente, se convierte en imprescindible. Por su parte, Calcio y Fósforo séricos suelen estar normales⁵⁷.

La Fosfatasa Alcalina merece mención especial. En efecto, su elevación junto con aminotransferasas hepáticas normales (ALT, AST, GGT) en pacientes dentro del rango de edad superior a los 40 años, debe hacer sospechar compromiso óseo de diversos tipos, entre ellos enfermedades malignas neoplásicas que comprometan huesos o la enfermedad de Paget del hueso. En ese orden de ideas, también es útil conocer los niveles urinarios de Hidroxiprolina, C-telopéptido y N-telopéptido; asimismo, si está disponible, se podría investigar el Péptido N-terminal Procolágeno.

El ácido úrico también debe investigarse. La hiperuricemia es común debido al gran turnover de las

células óseas. Por otra parte, también puede presentarse hiperparatiroidismo secundario debido a la hipocalcemia relativa que ocurre ante la gran demanda de ese ion.da de ese ion.

Respecto de los estudios imagenológicos, los Rx pueden revelar cambios osteoartríticos o fracturas; por su parte, los estudios tomográficos pueden ayudar a establecer la extensión de la enfermedad. La gammagrafía ósea también es muy útil para el seguimiento de la respuesta al tratamiento y puede detectar cambios óseos específicos o altamente sospechosos en pacientes todavía asintomáticos .



Figura 5

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Por las características expuestas arriba, la enfermedad ósea de Paget puede dar lugar a semejanzas o compartir algunas manifestaciones que podrían generar dilación o franco error en el diagnóstico. Ciertas enfermedades tales como algunas óseas malignas, osteomalacia, osteoporosis, osteoartritis, osteodistrofia renal y displasia fibrosa, están entre las que deben considerarse en el diagnóstico diferencial.

Por otra parte, la Osteoartritis merece mención especial dado que no pocas veces la E.O.P. se manifiesta inicialmente, y solamente como única manifestación, como compromiso articular artrósico.

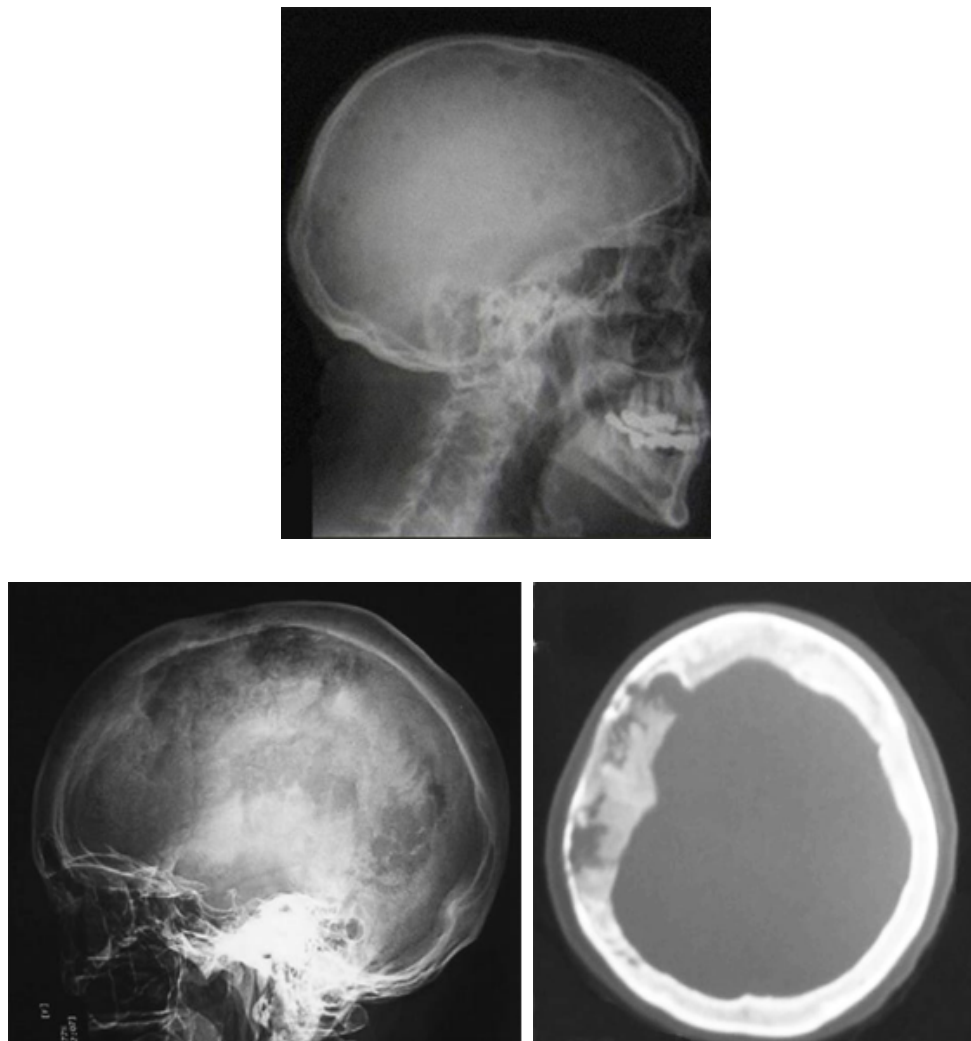


Figura 6 (Lesiones óseas con densidad mayor; se observa grosor aumentado del hueso parietal, con radiopacidad de la cortical interna, pero radiolucidez de la externa).

TRATAMIENTO

No todos los pacientes con Enfermedad Ósea de Paget ameritan tratamiento farmacológico de inmediato, tales como aquellos cuya analítica pertinente no muestra alteraciones ni tienen síntomas ni signos a favor del diagnóstico. En cambio, ameritan tratamiento los pacientes que tengan: defectos óseos, compromiso de los huesos que soportan peso, deformidades en el cráneo, cambios óseos anormales rápidamente progresivos o dolores difusos.

Respecto del tratamiento farmacológico, el objetivo es, además de controlar el dolor, prevenir las fracturas y la deformidad. Los medicamentos comúnmente

utilizados son:

- **Bisfosfonatos:** Han sido aprobados como medicamentos de primera línea. Debería utilizarse alendronato de sodio, por ejemplo, por vía oral. Si no hay respuesta o hay intolerancia, se puede utilizar ácido zoledrónico⁵⁷.
 - **Calcitonina:** Considerada de segunda línea, tiene su principal papel en la resorción ósea.
 - **Suplementos:** Vitamina D y sales cálcicas, porque pueden ayudar y mejorar algunos síntomas.
- Analgésicos: Para el dolor se utilizan paracetamol, AINEs u opiáceos de baja potencia.

Es muy importante tener presente que no pocas veces los marcadores bioquímicos pueden resultar normales. Esto puede suceder cuando el compromiso es monostótico. Ha de tenerse en cuenta que algunos pacientes pueden desarrollar osteosarcoma;

Finalmente, queremos concluir lo relacionado con el tratamiento haciendo mención de lo que se ve venir como alternativa terapéutica, dada la condición de enfermedad osteoimmunológica de la E.O.P.

PRONÓSTICO

La enfermedad es incurable, pero su pronóstico puede ser relativamente bueno si es monostótica. Obviamente, en el segundo caso, el poliestótico, es peor, especialmente por las complicaciones neurológicas.

ENFERMEDAD ÓSEA DE PAGET EN COLOMBIA

En Colombia, la primera comunicación oficial respecto de la enfermedad Ósea de Paget la realizó el Dr. Álvaro Sánchez durante el VI Congreso Colombiano de Medicina Interna realizado en Bogotá en 1980. Posteriormente, en la revista Acta Médica Colombiana (1990), los doctores Álvaro Sánchez, Antonio Iglesias y Luis Ricardo Zúñiga informan en un artículo, tras revisar 13.500 historias clínicas de dos centros hospitalarios del país (Bogotá y Barranquilla) con un acumulado de 30 años, “46 casos de enfermedades condensantes del hueso”, de los cuales ocho cumplieron criterios diagnósticos de enfermedad de

Paget del hueso. Esa es, en consecuencia, la primera casuística respecto de esta enfermedad publicada en Colombia.

Sin embargo, posteriormente el grupo de Ospina C. Ana Isabel, integrado además por Gómez E. Victoria, Coya Vibian, Segura Charry J. e Izquierdo L.J., informa de una serie de casos (en total 10), de los cuales 4 proceden de Bogotá y los seis restantes de La Dorada, Manizales, Popayán, Cali y Neiva; la mayoría presentó enfermedad poliestótica.

En cuanto al tratamiento, siete pacientes recibieron calcitonina; de los tres restantes, dos fueron tratados con ácido zoledrónico y uno con ácido ibandronico.”



Figura 7. Enfermedad de Paget del hueso esporádica (Revista Colombiana de Reumatología)
Tomado de Ospina Caicedo et al.

Paciente típicamente raizal de Cartagena de Indias con diagnostico fundamentado en aspectos clínicos, bioquímicos, imagenológicos y, también, histopatológicos (Caso diagnosticado por el ortopedista cartagenero Dr. E. Rivera)



Figura 8.

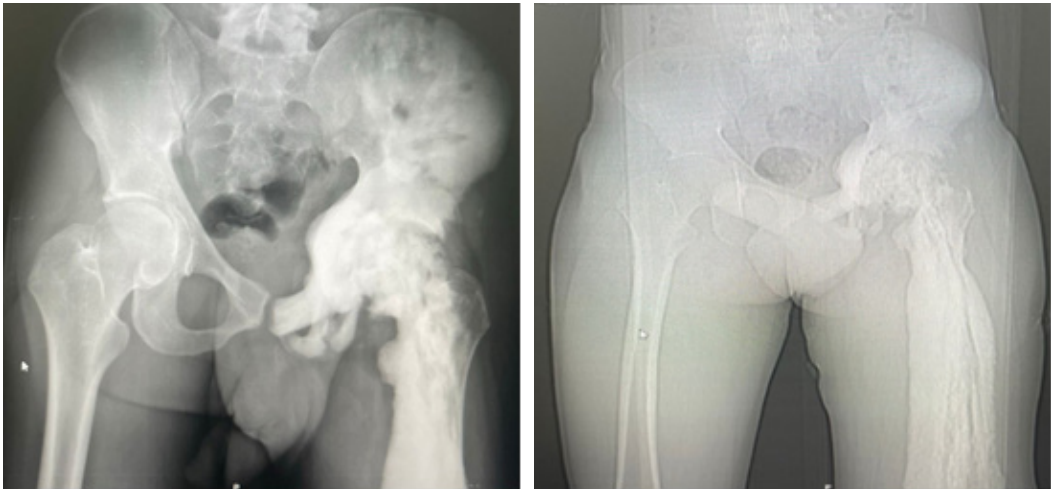


Figura 9.

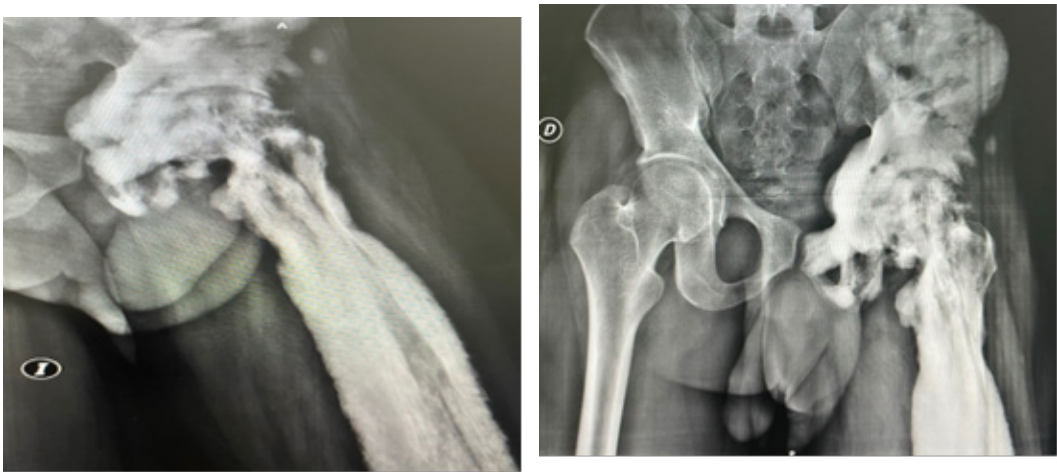


Figura 10.

ENFERMEDAD DE PAGET EN MÉXICO

En México, el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) estableció una Guía de Práctica Clínica (GPC) para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Paget Ósea. En este documento se definieron pautas de tratamiento y recomendaciones basadas en la evidencia, destacando hechos comunes a la mayoría de los pacientes, los cuales se consideran Factores de Riesgo (FR). Estos son:

- Ser mayor de 55 años de edad.
- Tener ascendencia europea.
- Tener un familiar de primer grado con esta patología.

Entre los signos y síntomas, la guía puntualiza que el ritmo acelerado, desordenado y prolongado de la remodelación ósea conduce a:

- Expansión y fragilidad ósea
- Deformidad ósea
- Dolor
- Alteración de la distribución de la carga biomecánico
- Aumento de riesgos de fracturas

Asimismo, se señala el compromiso del esqueleto axial como el más frecuente, afectando las estructuras anatómicas en el siguiente orden:

- Pelvis (70%)
- Fémur (55%)
- Columna Lumbar (53%)
- Cráneo (42%)
- Tibia (32%)

Cabe resaltar que esta guía enfatiza, además del dolor óseo, el dolor osteoarticular originado por osteoartritis secundaria, el síndrome de compresión radicular, la parálisis de nervios craneales, las fracturas patológicas (en raras ocasiones) y el osteosarcoma (menos del 0.5% de los casos), cuyo sitio más frecuente de presentación es la pelvis.

Se recomienda tener en cuenta la posible concurrencia de hiperparatiroidismo primario, cuya incidencia en la enfermedad ósea de Paget no es despreciable.

En cuanto al diagnóstico de laboratorio, la investigación de la fosfatasa alcalina en sangre, específicamente la isoenzima de origen óseo, es de capital importancia, con una sensibilidad del 84%. En

ausencia de este recurso, se debe analizar la concentración de Fosfatasa Alcalina total junto con la Gamma Glutamil Transpeptidasa (GGT); si la GGT resulta normal, se puede inferir que la elevación de la fosfatasa alcalina es de origen óseo.

Finalmente, es justo mencionar que un colombiano, el Dr. Fredy Pumarejo Valle, médico reumatólogo especializado en México, realizó su tesis de grado basándose en esta enfermedad, precisamente recopilando los 22 pacientes antes relacionados página 340 ²⁰.

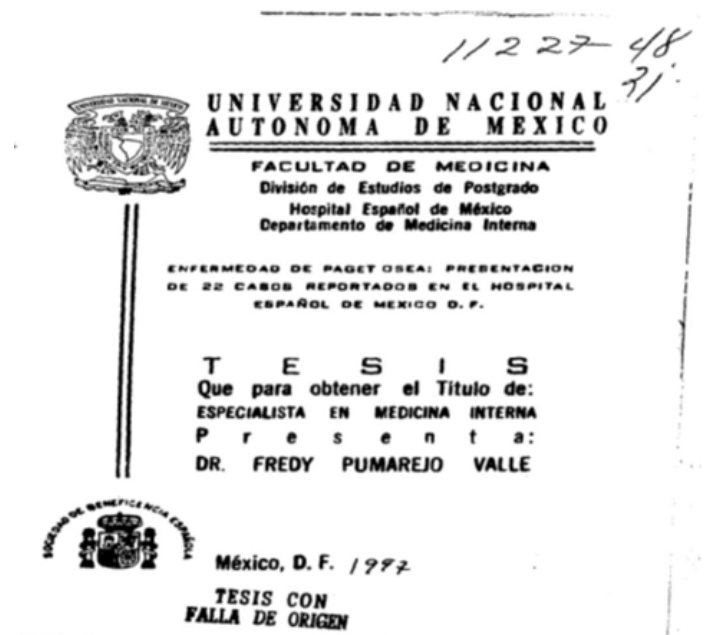


Figura 11.

ENFERMEDAD DE PAGET EN ARGENTINA

Respecto a las estadísticas de esta enfermedad en Argentina, en un estudio reciente realizado en un centro especializado en metabolismo óseo de Buenos Aires, se identificaron 180 casos de Enfermedad Ósea de Paget sobre un total de 10.714 pacientes evaluados, lo que representa una prevalencia del 1,68%. Es importante destacar que la mayoría de estos casos se presentaron de forma asintomática y correspondieron a la variedad monostótica ²¹.



Figura 12. Nótese la curvatura en la pierna derecha en una mujer blanca, argentina, de 58 años de edad, hija de padres italianos, se le hizo diagnóstico de enfermedad Ósea de Paget. Respondió bien a tratamiento con Zoledronato ⁶¹

ENFERMEDAD DE PAGET ÓSEA EN BRASIL

Al revisar la literatura procedente de Brasil, es importante destacar un artículo liderado por el Dr. Francisco Bandeira, de la Universidad de Pernambuco, publicado en *Rheumatology International*. Este estudio parte de la premisa de que la enfermedad tiene una baja incidencia en Sudamérica y que la mayoría de los casos publicados proceden de Brasil y Argentina⁶¹.

En el trabajo realizado en Recife por el Dr. Bandeira y V. Assunção, se analizaron retrospectivamente 108 casos diagnosticados en un periodo comprendido entre 1984 y 2005. Se encontró que más del 90% de los casos eran descendientes de europeos de primera línea. El promedio de edad fue de 66,2 años y el 49,1% eran hombres. La variante poliostótica fue la más prevalente, mientras que el dolor y la deformidad ósea constituyeron las características clínicas más frecuentes.

Finalmente, al igual que se reporta en otras latitudes, los huesos más afectados fueron la pelvis, las vértebras lumbares, el fémur y el cráneo. En ese mismo orden de ideas, los autores observaron que el zoledronato fue el medicamento más eficaz respecto a la reducción de los niveles séricos de fosfatasa alcalina⁶¹.

ENFERMEDAD DE PAGET EN CHILE

En una serie de 14 casos analizados en Chile, la edad promedio fue de $68,7 \pm 11,1$ años. Ninguno de los sujetos tenía familiares de primer grado con antecedentes de Enfermedad de Paget. El síntoma principal reportado fue el dolor óseo.

En 13 de los pacientes, el promedio de duración de los síntomas previo al diagnóstico fue de 38,8 meses. Ocho pacientes presentaron lesiones monostóticas. Cabe destacar que la fosfatasa alcalina se encontró elevada en la totalidad de los 14 casos.

La conclusión del estudio fue que “la enfermedad ósea de Paget debe ser sospechada en cada paciente, chileno o extranjero, que se queje de dolor óseo o que tenga fosfatasa alcalina elevada”⁶².



Figura 13.

CASOS CLÍNICOS ATÍPICOS

Finalmente, queremos concluir con la referenciación de algunos casos interesantes y, en ese mismo orden de ideas, un tanto inusuales. Uno de ellos fue reportado por un equipo de reumatólogos liderado por la Dra. Giovanna Cuomo, en Italia.

Se trata de una mujer caucásica de 65 años de edad, cuya queja principal era debilidad general, dolor lumbar y en miembros inferiores, además de caídas recurrentes. Refería también parestesias en el miembro inferior derecho, específicamente en el área correspondiente a la inervación del nervio ciático.

Los estudios radiológicos mostraron cambios típi-

cos de la Enfermedad Ósea de Paget. La fosfatasa alcalina resultó elevada al doble del valor normal, en tanto que la gammagrafía ósea mostró un marcado aumento de la captación. Tras el tratamiento con alendronato durante dos años, la paciente tuvo remisión completa.

Sin embargo, once meses después, la paciente consultó por dolor y aumento de volumen articular de manera simétrica en manos, muñecas y rodillas. Las radiografías mostraron erosiones subcondrales en manos y muñecas, y el anticuerpo anti-péptido cíclico citrulinado (anti-CCP) fue positivo. Recibió metotrexato (20 mg/semana), con lo cual mejoró; dos años más tarde presentó reactivación, razón por la cual se le medicó con leflunomida.

Este caso ilustra la coexistencia en una misma paciente de la Enfermedad de Paget del Hueso y, posteriormente, la aparición de Artritis Reumatoide ⁶³.

CONCLUSIÓN

La Enfermedad Ósea de Paget es una entidad que puede ocurrir en cualquier parte del mundo; no obstante, su frecuencia es notablemente mayor en aquellos países cuya población es mayoritariamente blanca, por lo general europeos o sus descendientes, independientemente de su lugar de nacimiento. Si bien el factor genético es determinante en la génesis de esta enfermedad, no es menos relevante el papel de los factores epidemiológicos, especialmente aquellos relacionados con infecciones, entre ellas las virales.

Otro aspecto fundamental para agregar a estas conclusiones es que, en términos generales, la incidencia y prevalencia de esta enfermedad han venido descendiendo. En este fenómeno podrían influir cambios epidemiológicos recientes relacionados con mejoras en la higiene y factores ambientales. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que un alto porcentaje de personas puede padecer la Enfermedad Ósea de Paget de manera asintomática y durante largos periodos.

Finalmente, y de gran importancia epidemiológica, es el contraste étnico observado en Latinoamérica. Si bien es cierto que la mayoría de los casos comunicados en México, Argentina, Brasil y Chile corresponden a descendientes de inmigrantes

europeos, en Colombia se han documentado casos que podrían considerarse atípicos o “exóticos”. Esto se debe a que la condición étnica de estos pacientes tiene un predominio indígena o de descendencia africana, como es el caso reportado en Cartagena de Indias ⁶⁴.

ANEXO



Figura 14 . Rx 1/3: superior fémur izquierdo fase 3 de E Paget Ósea desestructuración trabecular, aumento de volumen de la cabeza y 1/3 superior del fémur. Esclerosis ósea

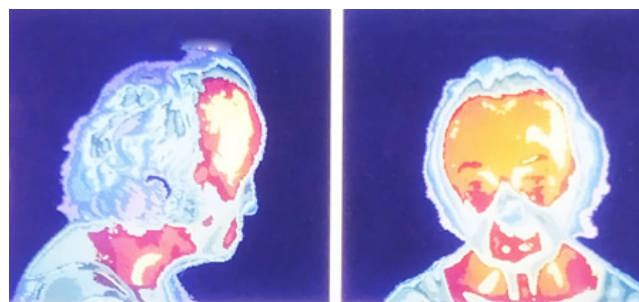


Figura 15. Gamagrafía a color hipercaptación a nivel del hueso frontal y de los huesos de la clavícula.

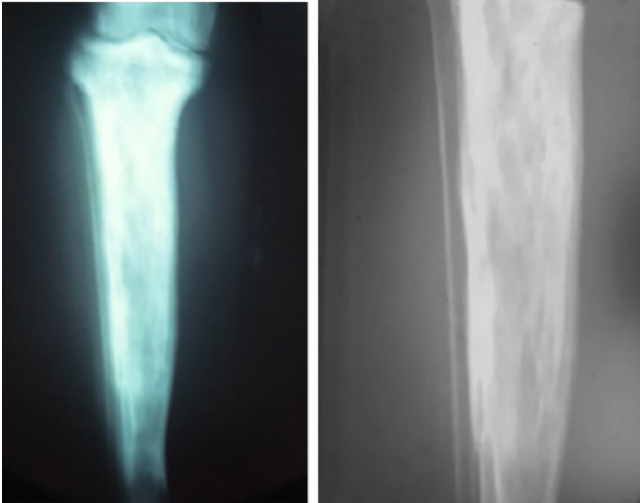


Figura 16. *Tibia izquierda se observa una expansión ósea, con aumento de su volumen se observa una rara facción ósea intensa de la cortical con extensión del proceso a la región subperióstica, lo que genera un ensanchamiento de la cortical y aumento del volumen*



Figura 17. *Rx: se caracteriza por un espesamiento y desestructuración trabecular con aumento del volumen óseo y una pérdida de la diferenciación cortico medular. Generalmente la lesión de la enfermedad ósea pagética se inicia en la epífisis se observa una a posición ósea subperióstica, que genera un aumento del espesor de la tibia.*



Figura 18. *Es la pierna de la paciente con enfermedad de Paget monostótica se observa la cicatriz de la toma de la biopsia.*



Figura 19. *Enfermedad de Paget polioestótica*



Figura 20. Paciente con enfermedad ósea de Paget polioestótica que afecta huesos del cráneo, clavículas, miembros superiores y miembros inferiores se describe en los miembros inferiores la deformación pagética que afecta los huesos largos, por la acción sustentadora que ejercen estos huesos. Las deformidades más características son el arqueamiento lateral de los fémures en cayado de pastor y la parte anterior de las tibias en arco de flecha. Ver figura 32c en la gammagrafía ósea se observa las lesiones óseas de los huesos del cráneo, miembros superiores e inferiores.

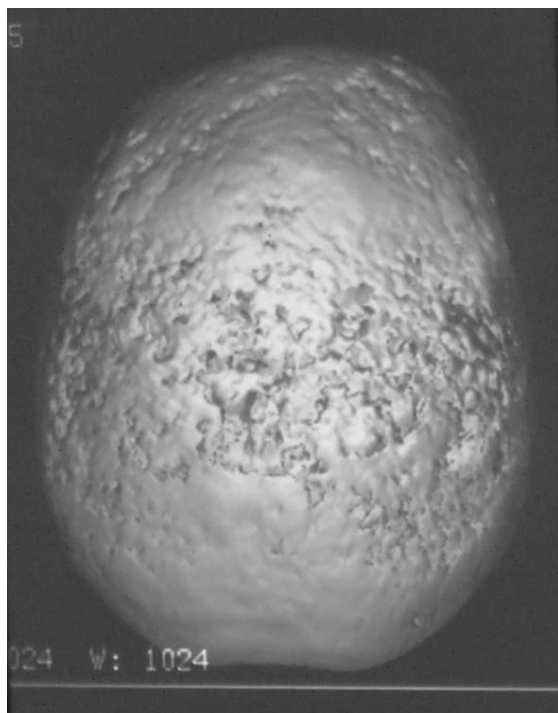


Figura 21 . 32 C Gammagrafía ósea; se aprecia el paciente con afección de casi todo el esqueleto; la captación

gammagráfica se correlaciona con la vascularización y la actividad metabólica ósea; en este estudio hay un aumento de la captación en cráneo, maxilar inferior, clavícula derecha, esternón y los huesos largos se utilizó como marcador óseo la polifosfato de Tc99 ver el mapa de la ejecución ósea gammagrafía en manos expertas, la gammagrafía ósea es el método más sensible y precoz en el diagnóstico de la enfermedad. En esta radiografía se aprecia la V de Brailsford. Es el compromiso de la cortical ósea en la fase lítica, debido a la resorción ósea a nivel de la cortical.



Figura 22. Paciente con enfermedad ósea de Paget monostótica que compromete la tibia derecha, con arqueamiento en un arco de flecha.



23 A. Cráneo, EO P Avanzada en el craneo - se observa un aumento de volumen se observan multiples lesiones liticas.

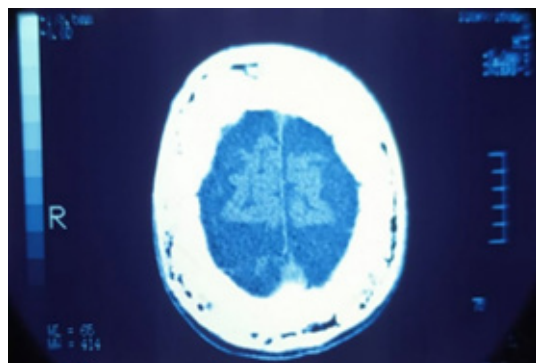


Fig 23 B. Se aprecia claramente el aumento del grosor de los huesos del cráneo.

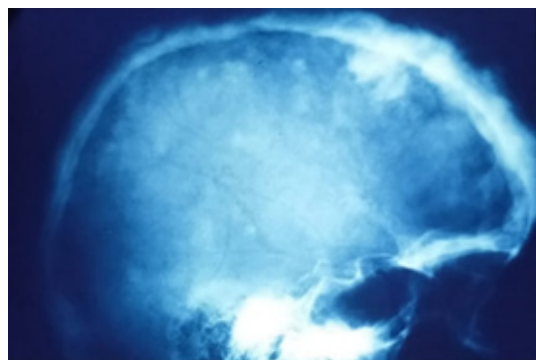


Fig 23 C. Se observa la imagen como copos del algodón de una E.O.P. Avanzada

Las figuras 23 A, B y C. Corresponde al mismo paciente de 75 años, procedente de Bogotá que consultó por dolor óseo en la figura 23 A corresponde a una radiografía de cráneo en la tercera fase que afecta la tibia interna, la externa, el diploe, con engrosamiento e irregularidad en la culata externa. En la 23 B se aprecia el aumento de los huesos del cráneo. En la figura 23 C perdió de la diferenciación del diploe y sus tablas interna y externa con zonas de rarefacción esclerosas en bolas de algodón se aprecia además una esclerosis de la base del cráneo en algunos casos se origina un hundimiento de esta, ocasionando una impresión basilar se observa en el 30% del compromiso de los huesos del cráneo.

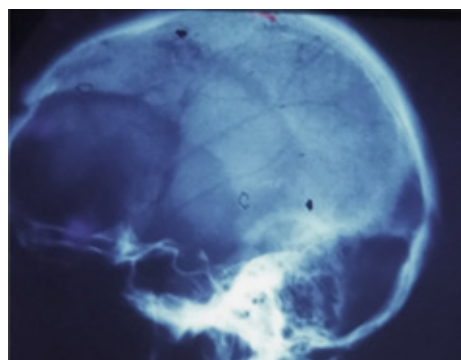


Fig 24. En estas radiografías de cráneo de un paciente de 65 años, que consulta por una cefalea de varios meses de evolución en las radiografías de perfil del cráneo, se aprecia la fase activa, destructiva o lítica que se debe a la reabsorción de la tabla externa del diploe de dentro hacia afuera, en algunas áreas de la tabla interna. Este aspecto del cráneo en la enfermedad ósea de Paget se traduce como una osteoporosis circunscrita. Termino introducido por Schuller Br J. Radiol 1962 31:156 y quien lo relacionó con la E.O.P y fue sosmato.



Fig. 25. Ver clavículas

ENFERMEDAD DE PAGET TIPO MONOSTÓTICA



Figura 26.



Figura 27.



Figura 27 A.

REFERENCIA

1. Paget J. On a form of chronic inflammation of bones (osteitis deformans). *Med Chir Trans.* 1877;60:37-69.
2. Carbonell Abello J, Rotes Sala D. Enfermedad ósea de Paget. En: Pascual Gómez E, Rodríguez Valverde V, Carbonell Abello J, Gómez JJ, Reino Carnota, editores. *Tratado de Reumatología.* Madrid: Ediciones Aran S.A; 1998. p. 2033-2050.
3. Resnick D, Niwayama G. Paget's Disease. In: Resnick D, editor. *Diagnosis of Bone and Joint Disorders.* Vol 2. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1981. p. 1721-1754.
4. Ellis H. Jonathan Hutchinson (1829-1913). *J Med Biogr.* 1993;1:11-6.
5. The person behind the eponym: Sir James Paget (1814-1899). *J Oral Pathol Med.* 1994;23:375-376.
6. Schmorl G. Über Ostitis deformans Paget. *Virchows Arch Pathol Anat.* 1932;283:694.
7. Witzmann G, Claeson KM, Hampe O, Wieder F, Hilger A, Manke I, et al. Paget disease of bone in a Jurassic dinosaur. *PLoS One.* 2011;6(9):e25272.
8. Tomé-Bermejo F, Tsirikos AI. Current concepts on Scheuermann kyphosis: clinical presentation, diagnosis and conservative treatment. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* 2012;56(6):491-505.
9. Sabharwal S. Blount disease. *J Bone Joint Surg Am.* 2009;91(7):1758-1776.
10. Niknejad M, Bell D, Sharma R et al. Thiemann Disease. *Radiopaedia* [Internet]. Disponible en: <https://doi.org/10.53347/rID-23396>
11. Addison T. On the Constitutional and Local Effects of Disease of the Supra-Renal Capsules. London: Samuel Highley; 1855.
12. Ten S, New M, Maclaren N. Addison's disease 2001. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(7):2909-2922.

- 13.** Cook MJ, Pye SR, Lunt M, Dixon WG, Ashcroft DM, O'Neill TW. Incidence of Paget's disease of bone in the UK: evidence of a continuing decline. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(12):5668-5676.
- 14.** Barker DJ, Chamberlain AT, Guyer PB, Gardner MJ. Paget's disease of bone: the Lancashire focus. *Br Med J*. 1980;280(6222):1105-1107.
- 15.** Guañabens N, Garrido J, Gobbo M, Morales Piga A, Del Pino J, Torrijos A, et al. Prevalence of Paget's disease of bone in Spain. *Bone*. 2008;43:1006-9.
- 16.** Altman RD, Bloch DA, Hochberg MC, Murphy WA. Prevalence of pelvic Paget's disease of bone in the United States. *J Bone Miner Res*. 2000;15(3):461-5.
- 17.** Gennari L, Di Stefano M, Merlotti D, et al. Prevalence of Paget's disease of bone in Italy. *J Bone Miner Res*. 2005;20:1845.
- 18.** Doyle T, Gunn J, Anderson G, Gill M, Cundy T. Paget's disease in New Zealand: evidence for declining prevalence. *Bone*. 2002;31(5):616-9.
- 19.** Mautalen C, Pumarino H, Blanco MC, González D, Ghiringhelli G, Fromm G. Paget's disease: the South American experience. *Semin Arthritis Rheum*. 1994;23(4):226-7.
- 20.** Alvarez HE, Hernández CCB. Osteosarcoma osteoblástico en un paciente con enfermedad de Paget del hueso. *Med Int Mex*. 2006;22(6):559-564.
- 21.** Sarli M, Collaceli MD, Jerkovich F, Rey P, Spivacow R, Zanchetta MB. Clinical features, diagnostic evaluation and responses to treatment in Paget's disease of bone in a center specialized in bone metabolism. *Medicina (B Aires)*. 2022;82(3):408-414.
- 22.** Fanganiello RD, Kimonis VE, Côrte CC, Nitri R, Passos-Bueno MR. A Brazilian family with hereditary inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia. *Braz J Med Biol Res*. 2011;44(4):374-80.
- 23.** Barker DJ, Gardner MJ. Distribution of Paget's disease in England, Wales and Scotland and a possible relationship with vitamin D deficiency in childhood. *Br J Prev Soc Med*. 1974;28:226-232.
- 24.** Audet MC, Jean S, Beaudoin C, Guay-Bélanger S, Dumont J, Brown JP, Michou L. Environmental factors associated with familial or non-familial forms of Paget's disease of bone. *Joint Bone Spine*. 2017;84:719-723.
- 25.** Adachi JD, Arlen D, Webber CE, Chettle DR, Beaumont LF, Gordon CL. Is there any association between the presence of bone disease and cumulative exposure to lead? *Calcif Tissue Int*. 1998;63:429-432.
- 26.** Banaganapalli B, Fakkatah I, Alsubhi F, et al. Paget's disease: a review of the epidemiology, etiology, genetics, and treatment. *Gene Rep*. 2023;4:1131182.
- 27.** Michou L, Collet C, Morissette J, Audran M, Thomas T, Gagnon E, et al. Epidemiogenetic study of French families with Paget's disease of bone. *Joint Bone Spine*. 2012;79:393-398.
- 28.** Siris ES. Epidemiological aspects of Paget's disease: family history and relationship to other medical conditions. *Semin Arthritis Rheum*. 1994;23:222-225.
- 29.** Layfield R, Hocking LJ. SQSTM1 and Paget's disease of bone. *Calcif Tissue Int*. 2004;75:347-357.
- 30.** Beyens G, Van Hul E, Van Driessche K, Franssen E, Devogelaer F, Vanhoenacker F, et al. Evaluation of the role of the SQSTM1 gene in sporadic Belgian patients with Paget's disease. *Calcif Tissue Int*. 2004;75:144-152.
- 31.** Bouchette P, Boktor SW. Paget Disease. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
- 32.** Ralston SH, Albagha OME. Genetics of Paget's Disease of Bone. *Curr Osteoporos Rep*. 2014;12:263-71.

-
- 33.** Laurin N, Brown JP, Morissette J, Raymond V. Recurrent mutation of the gene encoding sequestosome 1 (SQSTM1) p62 in Paget disease of bone. *Am J Hum Genet.* 2002;70:1582-1588.
- 34.** Hocking LJ, Lucas GJ, Daroszewska J, Mangion J, Olavesen M, Cundy T, et al. Domain-specific mutations in sequestosome 1 (SQSTM1) cause familial and sporadic Paget's disease. *Hum Mol Genet.* 2002;11:2735-2739.
- 35.** Bolland MJ, Tong PC, Naot D, Callon KE, Wattie DJ, Gamble GD, et al. Delayed development of Paget's Disease in offspring inheriting SQSTM1 mutations. *J Bone Miner Res.* 2007;22:411-5.
- 36.** Morissette J, Laurin N, Brown JP. Sequestosome 1: mutation frequencies, haplotypes, and phenotypes in familial Paget's Disease of bone. *J Bone Miner Res.* 2006;21(Suppl 2):38-44.
- 37.** Albagha OM, Visconti MR, Alonso N, Wani S, Goodman K, Fraser WD, et al. Common susceptibility alleles and SQSTM1 mutations predict disease extent and severity in a multinational study of patients with Paget's disease. *J Bone Miner Res.* 2013;28:2238-46.
- 38.** Gennari L, Merlotti D, Rendina D, Gianfrancesco F, Esposito T, Ranuccio N. Paget's disease of bone: epidemiology, pathogenesis and pharmacotherapy. *Expert Opin Orphan Drugs.* 2014;2:591-603.
- 39.** Visconti MR, Langston AL, Alonso N, Goodman K, Selby PL, Fraser WD, et al. Mutations of SQSTM1 are associated with severity and clinical outcome in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res.* 2010;25:2368-73.
- 40.** Usategui-Martín R, Corral E, Alonso M, Calero-Paniagua I, Carranco-Medina TE, Quesada-Moreno A, et al. Estudio de las delecciones de los genes GSTM1 y GSTT1 y del polimorfismo Ile105Val del gen GSTP1 en pacientes con enfermedad ósea de Paget. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2014;6(4):83-8.
- 41.** Gutman AB, Kasabach H. Paget's disease (osteitis deformans): Analysis of 116 cases. *Am J Med Sci.* 1936;191:361.
- 42.** Rast H, Weber FP. Paget's bone disease in three sisters. *Br Med J.* 1937;1:918.
- 43.** Collins DH. Paget's disease of bone: Incidence and subclinical forms. *Lancet.* 1956;271:51.
- 44.** Menaa C, Reddy SV, Kurihara N, Maeda H, Anderson D, Cundy T, et al. Enhanced RANK ligand expression and responsivity of bone marrow cells in Paget's disease of bone. *J Clin Invest.* 2000;105:1833-1838.
- 45.** Whyte MP, Obrecht SE, Finnegan PM, et al. Osteoprotegerin deficiency and juvenile Paget's disease. *N Engl J Med.* 2002;347:175-184.
- 46.** Naot D, Choi A, Musson DS, et al. Novel homozygous mutation in the osteoprotegerin gene TNFRSF11B in two unrelated patients with juvenile Paget's disease. *Bone.* 2014;68:6-10.
- 47.** Phenotypic characterization of early onset Paget's disease of bone caused by a 27-bp duplication in the TNFRSF11A gene. *J Bone Miner Res.* 2003;18:1381-1385.
- 48.** Wei Z, Li S, Xiaohui T, Zhu G, Sun Z, et al. Mutations in profilin 1 cause early-onset Paget's disease of bone with Giant Cell Tumors. *J Bone Miner Res.* 2021;36:1088-1103.
- 49.** Stathopoulos IP, Trovas G, Lampropoulou-Adamidou K. Vitamin D status in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Metab.* 2019;37:890-896.
- 50.** Reid IR, et al. Clinical features of Paget's disease. *J Bone Miner Res.* 2005;20(Suppl 1):S202.
- 51.** Langston AL, Campbell MK, Fraser WD, MacLennan G, Selby P, Ralston SH; PRISM Trial Group. Randomized trial of intensive bisphosphonate treatment versus symptomatic management in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res.* 2010;25(1):20-31.

- 52.** Ralston SH, Digiovine FS, Gallacher SJ, Boyle IT, Duff GW. Failure to detect paramyxovirus sequences in Paget's disease of bone using the polymerase chain reaction. *J Bone Miner Res.* 1991;6(7):723-8.
- 53.** Amilibia Cabeza E, Holgado Pérez S, Pérez Grau M, Moragues Pastor C, Roca-Ribas Serdà F, Quer Agustí M. Hearing in Paget's disease of bone. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2019;70(2):89-96.
- 54.** Kao SY, Kempfle JS, Jensen JB, Perez-Fernandez D, Lysaght AC, Edge AS, Stankovic KM. Loss of osteoprotegerin expression in the inner ear causes degeneration of the cochlear nerve and sensorineural hearing loss. *Neurobiol Dis.* 2013;56:25-33.
- 55.** Senthil V, Balaji S. Monostotic Paget Disease of the Lumbar Vertebrae: A Pathological Mimicker. *Neurospine.* 2018;15(2):182-186.
- 56.** Werner de Castro GR, Buss ZDS, Rosa JS, Facchin BM, Fröde TS. Evaluation of Bone Metabolism Biomarkers in Paget's Disease of Bone. *Cureus.* 2019;11(5):e4791.
- 57.** Seton M, Hansen MF. Osteosarcoma in Paget's Disease of Bone. In: *Advances in Pathobiology and Management of Paget's Disease of Bone.* Amsterdam: Elsevier; 2016. p. 89-104.
- 58.** Instituto Mexicano del Seguro Social. Guía de Práctica Clínica: Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Paget ósea. México: IMSS; 2013.
- 59.** Pumarejo Valle F. Enfermedad ósea de Paget: características clínicas y epidemiológicas en una serie mexicana [Tesis de Especialidad]. México D.F.: Universidad Nacional Autónoma de México; 2006.
- 60.** Bandeira F, Assunção V, Diniz ET, Lucena CS, Griz L. Characteristics of Paget's disease of bone in the city of Recife, Brazil. *Rheumatol Int.* 2010;30(8):1055-61.
- 61.** González G, Massardo T, Gormaz A, et al. Enfermedad de Paget: estudio de 14 casos. *Rev Med Chil.* 1997;125(10):1137-43.
- 62.** Cuomo G, Massarotti A, Iorio D, et al. Paget's Disease of Bone and Rheumatoid Arthritis: A Rare Association? *J Musculoskelet Disord Treat.* 2016;2:010.
- 63.** Ospina Caicedo AI, Gómez E, Coy V, Segura Charry J, Izquierdo LJ. Enfermedad de Paget del hueso esporádica. *Rev Col Reumatol.* 2008;15(3):209-216.
- 64.** Iglesias Gamarra A, Sánchez A, Zúñiga LR. Enfermedades condensantes del hueso. *Acta Med Colomb.* 1990;15(2). (Nota: Esta es la referencia del estudio de 1990 mencionado en la sección de Colombia, que faltaba en la lista numérica final)

ON A FORM
OF
CHRONIC INFLAMMATION OF BONES
(OSTEITIS DEFORMANS).

BY
SIR JAMES PAGET, BART., D.C.L., LL.D., F.R.S.,
CONSULTING SURGEON TO ST. BARTHOLOMEW'S HOSPITAL, ETC.

Received November 1st—Read November 14th, 1876.

I HOPE it will be agreeable to the Society if I make known some of the results of a study of a rare disease of bones.

The patient on whom I was able to study it was a gentleman of good family, whose parents and grandparents lived to old age with apparently sound health, and among whose relatives no disease was known to have prevailed. Especially, gout and rheumatism, I was told, were not known among them; but one of his sisters died with chronic cancer of the breast.

Till 1854, when he was forty-six years old, the patient had no sign of disease, either general or local. He was a tall, thin, well-formed man, father of healthy children, very active in both mind and body. He lived very temperately, could digest, as he said, anything, and slept always soundly.

At forty-six, from no assigned cause, unless it were that he lived in a rather cold and damp place in the North of England, he began to be subject to aching pains

suffered very little; he had lived actively, walking, riding, and engaging in all the usual pursuits of a country gentleman, and, except that his limb was clumsy, he might have been indifferent to it. He had taken various medicines, but none had done any good, and iodine, in whatever form, had always done harm.

In the next seventeen years of his life I rarely saw him, but the story of his disease, of which I often heard, may be briefly told and with few dates, for its progress was nearly uniform and very slow. The left femur and tibia became larger, heavier, and somewhat more curved. Very slowly those of the right limb followed the same course, till they gained very nearly the same size and shape. The limbs thus became nearly symmetrical in their deformity, the curving of the left being only a little more outward than that of the right. At the same time, or later, the knees became gradually bent, and, as if by rigidity of their fibrous tissues, lost much of their natural range and movement.

The skull became gradually larger, so that nearly every year, for many years, his hat, and the helmet that he wore as a member of a Yeomanry Corps needed to be enlarged. In 1844 he wore a shako measuring twenty-two and a half inches inside; in 1876 his hat measured twenty-seven and a quarter inches inside (Pl. I, fig. 4). In its enlargement, however, the head retained its natural shape and, to the last, looked intellectual, though with some exaggeration.

The changes of shape and size in both the limbs and the head were arrested, or increased nearly imperceptibly, in the last three or four years of life.

The spine very slowly became curved and almost rigid. The whole of the cervical vertebrae and the upper dorsal formed a strong posterior, not angular, curve; and an anterior curve, of similar shape, was formed by the lower dorsal and lumbar vertebrae. The length of the spine thus seemed lessened, and from a height of six feet one inch he sank to about five feet nine inches. At the same

time the chest became contracted, narrow, flattened laterally, deep from before backwards, and the movements of the ribs and of the spine were lessened. There was no complete rigidity, as if by union of bones, but all the movements were very restrained, as if by shortening and rigidity of the fibrous connections of the vertebrae and ribs.

The shape and habitual posture of the patient were thus made strange and peculiar. His head was advanced and lowered, so that the neck was very short, and the chin, when he held his head at ease, was more than an inch lower than the top of the sternum.

The short narrow chest suddenly widened into a much shorter and broad abdomen, and the pelvis was wide and low. The arms appeared unnaturally long, and, though the shoulders were very high, the hands hung low down by the thighs and in front of them. Altogether, the attitude in standing looked simian, strangely in contrast with the large head and handsome features.*

All the changes of shape and attitude are well shown in sketches from photographs taken six months before death (see Pl. I, figs. 1 to 3). Only the lowering of the necks of the femora is not shown. In measurement after death the axes of the shaft and neck of the right femur formed an angle of only 100° instead of 120° or 125° , and this change of shape added to the appearance of increased width of the pelvis.

But with all these changes in shape and mobility of the head, spine, and lower limbs, the upper limbs remained perfect, and there was no disturbance of the general health.

In 1870, when the disease had existed sixteen years, the left knee-joint was, for a time, actively inflamed and

* An attitude somewhat similar is given by a rare form of what I suppose to be general chronic rheumatic arthritis of the spine involving its articulations with the ribs. The spine droops and is stiff, the chest is narrow, the ribs scarcely move, the abdomen is low and broad, but there is no deformity of head or limbs.

its cavity was distended with fluid. But the inflammation soon subsided, only leaving the joint stiffer and more bent.

About this time some signs of insufficiency of the mitral valve were observed, but the patient now lived so quietly, and moved with so little speed, that this defect gave him no considerable distress.

In December, 1872, sight was partially destroyed by retinal hæmorrhage, first in one eye, then in the other,* and at nearly the same time he began to be somewhat deaf. In the summer of 1874 he had frequent cramps in the legs, and neuralgic pains, which were described as "jumping over all the upper part of the body except the head," but change of air seemed to cure them.

In January, 1876, he began to complain of pain in his left forearm and elbow which, at first, was thought to be neuralgic. But it grew worse, and swelling appeared about the upper third of the radius and increased rapidly, so that, when I saw him in the middle of February, it seemed certain that a firm medullary or osteoid cancerous growth was forming round the radius.

Still the general health was good. Auscultation could detect mitral disease, but the appetite and digestion were unimpaired, the urine was healthy, the mind as clear, patient, and calm as ever. As letters about him at this time said "his general health has been excellent;" "he is free from pain except in the left arm; he sleeps well, enjoys himself, and does not know what a headache is."

After this time, however, together with rapid increase of the growth upon the radius, there were gradual failure of strength and emaciation, and on the 24th of March, after two days of distress with pleural effusion on the right side, he died.

* Mr. Brudenell Carter saw him in January, 1873, and observed "the right retina sprinkled with small dots of arterial hæmorrhage, chiefly in parts remote from the centre;" and "there was no other change." The left retina was at this time healthy, but in February Dr. Clifford Allbutt found "several little plugs" in its vessels.

6

CHRONIC INFLAMMATION OF BONES.

The body was examined five days after death, and showed no marked signs of decomposition. As it lay on a flat board its posture was remarkable, for the head was upraised to the level of the sternum, being supported by the rigid and arched spine, and the lower limbs, with the knees bent and stiff, rested on the heels and nates.

The pericranium, dura mater and all the substance of the brain appeared healthy.

The right pleural cavity contained at least a pint of pale serous fluid, with flakes and strings of inflammatory exudation. The lung was compressed, and in its pleural covering were numerous small nodular masses of pale cancerous substance. The proper pulmonary structure appeared healthy, and so did the left lung and its pleura, except that in the pleura and anterior mediastinum there were many small masses of cancer.

The heart was enlarged but thin-walled. The tricuspid and pulmonary valves and artery were healthy; the mitral valve was opaque, contracted, stiffened with atheromatous and calcareous deposits.

The aortic valves were slightly opaque but pliant, and both in them and in the first part of the aorta were numerous small patches of atheroma.

The liver and digestive canal and kidneys, examined externally, appeared healthy.

The right femur, the left tibia, the patellæ, and the upper part of the skull, were taken for separate examination, and will be separately described.

In the other bones of the skeleton, except the left radius, no signs of disease appeared externally, but I regret that they were not all more carefully examined, for I think that, at least in the clavicles and pelvis, some changes like those in the long bones of the lower limbs would have been found.

The upper third of the left radius was involved in a large ovoid mass of pale grey and white soft cancerous substance, similar to that of the nodules in the pleura and mediastinum, but with growths of bone extending

7

CHRONIC INFLAMMATION OF BONES.

into it. The rest of the radius and the ulna appeared quite healthy.

Some nodules of similar cancerous substance were imbedded in the bones of the vault of the skull.

Microscopic sketches of these structures by Mr. Butlin are appended (Plate II, figs. 1-3).

The curvatures of the spine and its rigidity appeared due to shortening and hardening of its fibrous structures. The vertebrae appeared healthy; there was no appearance of overgrowth or ankylosis among them.

In no part, whether near or far from the diseased bones, was there an indication of any change of structure in skin, muscle, tendon, or fascia; but in the right hip-joint and in the left knee-joint there was some thinning and wasting of articular cartilage, such as one sees in chronic rheumatic arthritis. The other hip- and knee-joints and both ankle-joints were healthy.

In the arteries of the lower limbs there was extensive atheromatous and calcareous degeneration.

The enlargement of the skull may be estimated by comparison of the following measurements:

	Diseased skull.	Average skull.
Circumference at the level of the middle of the temporal fossa	26½ in.	21 in.
From occipital spine to base of nasal bones	15 in.	13½ in.
From mastoid to mastoid process	15½ in.	15½ in.

All the sutures, at least all those of the vertex, were obliterated. The outer surface of the upper part of the skull was lowly bossed by the predominant thickening of the hinder part of the parietal bones. The thickness was in every part increased to the extent shown in these following measurements.

In a median vertical section the thickness of the frontal bone was 11-13 lines.

"	parietal	14-16 "
"	occipital	8-12 "

In a horizontal section, through the middle of the temporal fossa, the thickness of the frontal bone was 8-9 "

"	temporal	6-9 "
"	at their junction	2 "
"	of the occipital bone was	10-12 "

8

CHRONIC INFLAMMATION OF BONES.

Comparing these measurements with those of average healthy skulls, it may be said that the bones of the vault of this skull were in every part increased to about four times the normal thickness.

The whole outer surface of the skull-cap was finely porous; in the least changed parts, such as the squamous bone, perforated with innumerable apertures for blood-vessels; in the most changed, finely reticulate, as with delicate cancellous and medullary texture.

The inner surface was comparatively smooth and appeared little changed, except by the enlargement of all channels and apertures for blood-vessels, and especially by the deepening of all the grooves for the middle meningeal artery and its branches.

On the cut surface, in the median vertical section, that which might be regarded as the altered internal table of the skull was a layer, having a very unequal thickness varying from two to six lines, consisting of hard white bone, close-textured, in some parts porous or finely reticulate, in more looking compact and dense like limestone or white brick (Pl. V).

The rest of the thickness of this part of the skull, representing probably the altered diploë and outer table, was made up of bone in various degrees porous, cancellous, or cavernous, with spaces filled with soft reddish substance, a kind of medulla. Its surface was covered with a very thin layer, a mere coating of more finely porous bone.

In the horizontal section, at the level of the upper part of the squamous bone, the same altered characters were observable, but a larger proportion of the substance of the skull was finely porous or reticulate.

By the cavities in the skull-cap in which cancerous growths were lodged the structure of the bone was neither more nor less altered than in other parts.

A portion of sphenoid bone showed changes of structure very similar to those already described, but with a much more uniform and regular finely porous condition.

The bones of the face were not uncovered, but they

9

CHRONIC INFLAMMATION OF BONES.

showed, neither to sight nor touch, any appearance of disease; not a feature was unnatural.

The conditions of all the long bones were so similar that one description may serve for the altered structure of both femora and tibiae.*

The periosteum was not visibly changed, not thicker or more than usually adherent.

The outer surface of the walls of the bones was irregularly and finely nodular, as with external deposits or outgrowths of bone, deeply grooved with channels for the larger periosteal blood-vessels, finely but visibly perforated in every part for transmission of the enlarged small vessels. Everything seemed to indicate a greatly increased quantity of blood in the vessels of the bone.†

The medullary structures appeared to the naked eye as little changed as the periosteum. The medullary spaces were filled with soft, yellow, ruddy, and bright crimson medulla, of apparently healthy consistence. The medullary laminae and cancelli had a normal aspect and arrangement, and in the shafts of the long bones the medullary spaces were not encroached upon.

The compact substance of the bones was, in every part, increased in thickness. Taking, for example, the femur, the thicknesses of its walls and those of a healthy femur of about the same length and age are compared in the following tables.

	Healthy	Diseased.
	Lines.	Lines.
Thickest parts of the wall	3-6	6-10
Articular covering of head, about	½	3-10
Wall of neck, about	¼-¾	4-6
Wall of the trochanter major, about	¼-½	3-5
Articular covering of the condyles, about	¼-½	3-5
Lateral walls of the condyles	¼-½	2 and more.

Changes in similar proportions were found in the walls

* Their changes are shown in Pl. IV. The specimens are in the Museums of the Royal College of Surgeons and of St. Bartholomew's Hospital.

† But see p. 11 in the account of the microscope examination.

of the tibia. In the patellæ the walls were from three to five lines thick.

The thickening of the walls of the shafts of the bones appeared due chiefly to outward expansion and some superficial outgrowth. In some places there were faint appearances of separation of parts of the outer layers of the walls, and of these becoming thick and porous, while the corresponding parts of the inner layers were less changed; but in the greater part of the walls the whole construction of the bone was altered into a hard, porous or finely reticulate substance, like very fine coral. In some places, especially in the walls of the femur, there were small, ill-defined patches of pale, dense, and hard bone looking as solid as brick.

In the compact covering of the articular ends of the long bones, and in those of the neck and great trochanter of the femur, and in the patellæ the increase of thickness was due to encroachment on the cancellous texture, as if by filling of its spaces with compact porous, new-formed bone.

Mr. Butlin was so good as to make careful microscopic examination of the diseased bones, and to give me the following report on them, together with the annexed drawings of their minute structure.

"Microscopical examination was made of sections cut from the skull and from the tibia, some of them from the recent bones, but the majority of them from portions of bone deprived of earthy salts and rendered sufficiently soft to be cut with a razor. The appearances observed were essentially the same in both bones, but most of the drawings and description were taken from the tibia, the sections of which were much clearer than those of the skull.

"The examination was conducted from a twofold point of view: first, to discover the changes which the bone had undergone; second, to discover, if possible, the nature of the process which had led to such changes.

"With a low power the number of Haversian systems

and canals in any given section was seen to be much diminished (Plate II, fig. 8; Plate III, fig. 9). The space between the Haversian canals was occupied by ordinary bone-substance, containing numerous lacunæ and canaliculi. The Haversian canals were enormously widened, many of them were confluent, and thus the appearance of a number of communicating medullary spaces was obtained, an appearance which was rendered still more striking by the presence in the canals of a large quantity of ill-developed tissue in addition to the blood-vessels (Plate II, figs. 4-6). With a high power the contents of the Haversian canals were seen to consist generally of a homogeneous or granular basis, containing cells of round or oval form about the size and having much the appearance of leucocytes. Larger nucleated cells were also present, and fibres or fibro-cells, sometimes in considerable quantity. Myeloid cells were occasionally observed, but they were not plentiful; fat also existed in many of the larger spaces, especially in the skull. The vessels were usually small compared with the channels in which they ran; indeed, they did not seem to be much larger than those of normal bone (Plate II, fig. 6). The walls of some of the canals were lined by a single layer of osteoblasts, a condition precisely similar to that observed in the normal ossification of bone in membrane. The presence of new bone was most evident in the periosteum of the tibia, external to the ordinary compact layer of the shaft (Plate II, fig. 7). This external layer was, of course, but thin, and was much softer and less developed than the cortex of the bone from which it sprung; it evidently was not nearly sufficient to account for the great increase in the diameter of the tibia. From the diminution in size of the medullary canal it was thought that a similar recent formation of bone would be found on its outskirts, but this expectation was not justified by observation.

"With a medium power the number of (Plate III, fig. 12) lamellæ surrounding the Haversian canals was

easily seen to be not larger than in normal bone, whilst the arrangement of the intervening space was most complex and totally different from that of healthy bone. The lacunæ and canaliculi throughout the sections did not strikingly differ from those of ordinary bone."

I am indebted to Dr. Russell for the following chemical analysis of portions of the diseased skull and tibia, and of a healthy tibia in comparison with them.

	Skull.	Tibia.	Normal tibia.
Inorganic constituents (Ash)	60.59	61.22	63.62
Organic "	39.41	38.78	36.38
Phosphoric acid (P ₂ O ₅)	22.76	25.45	25.50
Carbonic " (CO ₂)	3.59	3.95	3.59
Fat	6.83	3.45	—
Moisture in the sample (dried at 115° C.)	15.49	11.83	9.73
The CO ₂ calculated as calcium carbonate (CaCO ₃)	8.17	8.09	8.16
The P ₂ O ₅ calculated as calcium phosphate (Ca ₃ P ₂ O ₈)	49.70	55.56	55.66
Specific gravity	1.895	1.889	1.886*

Cases of the disease which I have described are so rare that I believe no one has seen a sufficient number of them to enable him to distinguish this disease, either clinically or anatomically, from some which seem like it. Specimens illustrating it are commonly included under a general name of hyperostosis, osteoporosis, senile rachitis, or the like. But I hope that, if I add to the description I have just given some notes of similar cases which I have seen or found on record, the disease may be so distinguished as to deserve in pathology a separate place and name.

CASE 2.—Some ten years ago I saw a gentleman, between fifty and sixty, very active, tall, thin, and muscular, a master of hounds. For many years before his death he had curvature of the thighs and legs, exactly like that

* Specific gravity of normal skull 1.990.

already described, and stooping of the spine. The changes of the limbs were attended with severe pains, which he used to relieve with hard rubbing, but the general health was unimpaired. In the last years of his life the upper part of his right humerus became very large, and as he was riding and suddenly raised his arm the bone broke near the shoulder. The evidence of large tumour now became clear, and I amputated the arm at the shoulder-joint. The tumour was well marked and very vascular medullary cancer investing and infiltrating the upper part of the humerus. The rest of the humerus was healthy, and the fracture, which was just below its neck, was evidently due to muscular force acting on its structures spoiled by the cancerous growth. He died a few days after the operation, but was not examined after death. The similarity of his case with that which I have described is, I think, certain.

CASE 3.—I saw, with the late Dr. Brinton, a gentleman between forty and fifty who may be still living. He was a sturdy and quite healthy man; his tibiae were curved and enlarged exactly like those in the first case and he had similar pains, but there was more thickening of periosteum and an appearance of more external formation of bone. He was treated with iodide of potassium and many other things as for periostitis, but without avail.

CASE 4.—A case is recorded by Dr. Wilks in the 'Transactions' of the Pathological Society,* and through the kindness of Sir William Gull, whom the patient occasionally consulted, I am enabled to add some facts to those in Dr. Wilks's report, and to show photographic portraits.

A summary of Dr. Wilks's report is that the patient was sixty when he died. Signs of the disease, beginning with pains like those of rheumatism in the legs, were first observed fourteen years before his death. It was soon

years the cranium and nearly all the bones of the skeleton underwent similar changes. About a year before death the general health began to suffer from the thorax having become implicated in the disease. Gradually the chest became more contracted and at last quite fixed; the breathing became more difficult until at last the respiratory apparatus altogether stopped.

Sir William Gull's notes tell that the patient consulted him when fifty-six years old, and said that he first noticed enlargement in the left tibia when he was forty-five years old; that he had seven brothers well and strong, and was eldest in the family. He complained chiefly of weakness, inability to make exertion, feeling of nervousness with occasional vertigo, shortness of breath, stiffness in neck, hoarseness and feebleness of voice. His general health was good; he was not much troubled with pain anywhere; but had occasional strange sensations about the head, and much cough. His height, when a young man, was five feet three and a half inches, now four feet eleven and a half inches. The urine was normal and of normal colour. The cranium was enlarged and thickened; the clavicles much thickened, as also the long bones; the phalanges and facial bones and perhaps the lower jaw were not altered. The ribs were thick and immovable, as was also the sternum. There was general dulness over the chest on percussion. The respiration was chiefly diaphragmatic.

Less than a year before the patient's death Sir William Gull recorded that he was breathless, and had occasional attacks of mental confusion in which he remarked that he could not understand the sense of words. His voice was hoarse and feeble, and the larynx bone seemed thickened. The head had continued to enlarge, and he maintained that he was still losing in height. The neck was fixed, and somewhat forward. All the viscera appeared normal. The urine, repeatedly examined, was always found normal, and of normal colour.

The record of the post-mortem examination by Dr. Goodhart leaves no doubt that the disease in this case

he had in them from standing he had been obliged to give up his regular work. Until admission he did not notice anything wrong with his other bones, but he had lost about half an inch in height.

The tibiae presented a marked curve forwards. The anterior border of each was rounded to a very marked degree, so that it could not be felt at all distinctly. The right tibia was slightly larger than the left. The inner surface of each measured about four inches at its widest part. The veins above the ankle were in a varicose condition.

The fibulae were very much enlarged; the femora enlarged in their shafts and bowed outwards. The great trochanter was drawn up to the level of a vertical line drawn from the anterior superior spinous process of the ilium to the horizontal line of the body, instead of being about two and a half inches below this line. The patellae were little larger than natural.

The bones of the upper extremity were enlarged, but not to so marked a degree as those of the lower. The enlargement was most marked in the humeri and the left was thicker than the right. He could not straighten his arms, probably owing to the enlargement of the olecranon. In the clavicles the natural curves were very much increased and the bones thickened, the left more so than the right. In the scapulae the spines and acromion processes were very much enlarged.

The chest was slightly flattened from side to side, but moved fairly whilst breathing. The ribs on the right side were slightly larger than those on the left.

There was a general curve backwards from the cervical to the dorsal vertebrae, so that the patient's usual position in bed was with his head bent forwards, and his legs in a semi-extended position.

The bones of the hands and feet did not seem to have shared in the general thickening.

was the same as that which I have described, and it may be important that this patient also had cancerous disease. "A growth . . . corresponding to the growth described as epithelioma of the arachnoid surface of dura mater," grew from the inner surface of the dura mater, was as large as a chestnut and made a pit in the brain near the left Sylvian fissure.

The description of the changed structure of the bones, for which I may refer to the 'Pathological Transactions,' seems to me to indicate that the disease was more advanced in the direction of degeneracy than that which I have described, or that it had not been in any degree repaired.

CASE 5.—I owe to Mr. Bryant the opportunity of seeing a similar case which was under his care in Guy's Hospital, and of which Mr. Vinay was so good as to give me notes.

The patient was a carpenter, sixty years old, a hard-working married man, and had seven children. When about sixteen years old he had a slight attack of gonorrhoea, but without sores, and no history of syphilis could be learned. When thirty-five years old he received an injury to his pelvis. Shortly after this he had trouble with his bladder, which became much distended; a large quantity of clotted blood was washed out. He lay in bed for this six weeks, and at the end of three months was able to go to work again.

For the last five years he had been troubled with gout in his left great toe. His father suffered from this. The attacks had been short; a few days' rest always sufficed for recovery.

About three years before admission he first felt pains of a shooting description about the tendons of the popliteal space, whenever he straightened his legs. At this time also he first noticed a swelling of the legs, which began at the ankles. These symptoms, without his taking any special notice of them, continued for about a year.

In the last year and a half the tibiae had become much swollen and curved forwards, and on account of the pain

The patient had cold perspirations over his legs in the evening. His urine had a specific gravity of 1014, was strongly acid, contained a little albumen but no excess of phosphates.

[Six months later Mr. Bryant told me that this patient's bones were still enlarging, and that there were evidences of enlargement of the skull.]

I have looked for records of cases similar to these in nearly every work that seemed likely to contain them, but in vain. I have found only three cases, and the first two of these are doubtful.

Sancerotte* relates the case of a man who died at forty and in whom all the bones, those of the head, face, orbits, ribs, vertebrae and limbs had begun to enlarge about seven years before death. He increased in weight from 119 livres to 168, wholly from increase of bones; he had rheumatic pains; for a time sleepiness, oppression at the chest, and very small pulse; but these passed-by and he died with some acute illness. No examination was made.

Rullier† tells of a man, aged seventy-eight, who died in the Hôtel Dieu of empyema. He had previously been in good health, and nothing had indicated any derangement of cerebral function. The skull was very large, osteoporotic, and heavy, and, except the lower jaw, all the bones of the face were healthy. The ribs were thicker and larger than usual; the sternum narrow and very thick; the pelvic bones changed like those of the skull. The clavicles were thick, curved, and solid. The other bones were healthy.

Wranzy‡ has fully described the condition of the bones in a case of spongy hyperostosis of the skull, pelvis, and left femur, taken from a woman fifty years old, of whom,

that she had "spongy hyperostosis of the skull with atrophy of the facial skeleton, spongy hyperostosis of the vertebral column, pelvis, and left femur, with elongation of the latter bone; kyphoscoliosis of the upper dorsal part of the spine; pelvic abscess; emphysema and oedema of both lungs, abscess of the left; marasmus."

I cannot doubt that this disease was the same as I have here described, and the paper is valuable, both for the many signs indicated in it that the bones softened and yielded to pressure in the early part of the disease, and for the careful comparison of the distortion of the pelvis with the dissimilar distortions in rickets and mollities ossium. The spine was very curved; the chest small and too arched; the whole trunk very short.

From these cases which, though few, are well marked and in some chief points uniform, as well as from a recollection of two more of which I have no notes, I think we may believe that we have to do with a disease of bones of which the following are the most frequent characters:—It begins in middle age or later; is very slow in progress, may continue for many years without influence on the general health, and may give no other trouble than those which are due to the changes of shape, size, and direction of the diseased bones. Even when the skull is hugely thickened, and all its bones exceedingly altered in structure, the mind remains unaffected.

The disease affects most frequently the long bones of the lower extremities and the skull, and is usually symmetrical. The bones enlarge and soften, and those bearing weight yield and become unnaturally curved and misshapen. The spine, whether by yielding to the weight of the overgrown skull, or by change in its own structures, may sink and seem to shorten with greatly increased dorsal and lumbar curves; the pelvis may become wide; the necks of the femora may become nearly horizontal, but the limbs, however misshapen, remain strong and fit to support the trunk.

In its earlier periods, and sometimes through all its

course, the disease is attended with pains in the affected bones, pains widely various in severity and variously described as rheumatic, gouty, or neuralgic, not especially nocturnal or periodical. It is not attended with fever. No characteristic conditions of urine or feces have been found in it. It is not associated with syphilis* or any other known constitutional disease, unless it be cancer.

In three out of the five well-marked cases that I have seen or read of cancer appeared late in life; a remarkable proportion, possibly not more than might have occurred in accidental coincidences, yet suggesting careful inquiry.†

The bones examined after death show the consequences of an inflammation affecting, in the skull the whole thickness, in the long bones chiefly the compact structure, of their walls, and not only the walls of their shafts but, in a very characteristic manner, those of their articular surfaces.

The changes of structure produced in the earliest periods of the disease have not yet been observed, but it may certainly be believed that they are inflammatory, for the softening is associated with enlargement and with excessive production of imperfectly developed structures, and with increased blood-supply. Whether inflammation in any degree continues to the last, or whether, after many years of progress, any reparative changes ensue, after the manner of a so-called consecutive hardening, is uncertain.

The inflammatory nature of the disease is evident also in the changes of minute structure in the affected bones.‡

* There has not only been no history of syphilis in any of the cases, but no known syphilitic changes have been observed in any patient.

† See, also, Sandifort, quoted at p. 61; Museum of St. Bartholomew's, ser. i, 111 and 112, sections of a femur, large, curved, porous, with a tumour growing around its shaft; and 49, a hyperostotic skull from a man who died with cancerous disease of the eyeball, heart, and other organs; and Museum of Guy's Hospital, specimens of symmetrical osteoid cancer of the ilia, with cancer of the spine and cranium, associated with hypertrophy of the cranium. Dr. Goodhart was so good as to give me a report of this case.

‡ And this is also the opinion of Wray, l. c.

On these Mr. Butlin writes, "With regard to the nature of the process by which these changes were accomplished, there are probably only three things which could produce so great an increase in the size of a bone, namely, new growth (tumour), hypertrophy, and chronic inflammation.

"The first of these may be at once set aside as out of the question.

"Nor is the second much more probable than the first, for the process is evidently no mere hypertrophy. The whole microscopical architecture of the bone has been altered; the structure appears to have been almost entirely removed and laid down afresh on a different plan and in a larger mould.

"Of the three causes chronic inflammation alone remains, and upon examination one or two facts will be found to bear strongly upon the theory of this being essentially an inflammatory disease. Not only the absorption of the old structure which has taken place, but also the manner of this absorption, point to its inflammatory nature. Traces of this are not, of course, always discernible, as the process is almost everywhere far advanced. But still careful observation not uncommonly discovers that the sides of the widened canals, instead of being smooth and even (Plate III, fig. 10), are eaten out in a series of curves or concavities with the production of what are called Howship's lacunæ, so characteristic of inflammation. The tissue contained in the canals, too, almost precisely resembles the tissue found in the spaces of inflamed bones, only differing from it in being generally more fibrillar and less rich in cells, a fact easily to be accounted for by the very long duration of the disease and the general tendency towards organisation which was displayed throughout. The apparent cessation of the process of absorption and the gradual process of repair may be regarded as still further leading towards the same conclusion.

"Further than this the microscopical observations do not extend."

The chemical analysis by Dr. Russell may be regarded as confirming this conclusion. It shows, at least, that there is no such change of composition in the bone as would be expected in any merely degenerative softening.

Holding, then, the disease to be an inflammation of bones, I would suggest that, for brief reference, and for the present, it may be called, after its most striking character, Osteitis deformans. A better name may be given when more is known of it.

It remains that I should point out the distinctions between this disease and the several forms of hyperostosis, osteoporosis, and other diseases among which it has been confused.*

1. Among cases of hyperostosis are included those of simple overgrowth or hypertrophy of bones in adaptation to increase or change of office. The distinction of these from any form of disease is plain enough; they show a mere increase of natural structure.†

2. Scarcely different from these and as easily distinguished are the hyperostoses, best seen in the skull, in which the bones have more than normal thickness, hardness, and weight, and marks of greater vascularity, yet preserve a just relation of their several parts and a scarcely changed structure. They probably illustrate the effects of simple inflammation of bone recovered from.‡

3. A group of hyperostoses consists of those cases in which bones are enlarged in consequence of an increased supply of blood or lymph. Such a case is that recorded by Dr. Day§ in which the bones of a boy's limb with obstructed lymphatics are much longer than those of the sound limb;|| and such are all those in which bones near

* Many of the statements here made are derived from the examinations of the collections of diseased bones in the College of Surgeons and St. Bartholomew's Hospital, which I made while writing the catalogues of their pathological museums.

† Mus. Coll. Surg., 379, 380, 2338, 2839, 2842, 2843, &c.

‡ Mus. Coll. Surg., 2840, 2841.

§ 'Transactions of the Clinical Society,' vol. ii, p. 104, 1869.

|| Broca, 'Des Anévrysmes,' 8vo, p. 76, 1856, gives a case of femoral arterio-venous aneurism attended with considerable elongation of the limb.

inflamed joints, or with partial necrosis, or in limbs long hyperæmic, from whatever cause, grow in length and circumference till they considerably surpass the bones of the healthy limb.* These are easily distinguished. They have not signs of disease proper to themselves; they occur in the young alone; they may present a healthy texture, or one only slightly changed as by partaking of the adjacent inflammatory process; and with the exception of the tibia they do not become deformed. The tibia, when it lengthens more than the fibula, is almost compelled to curvature by the fixed unyielding attachment of its ends;† and the curve is usually similar in shape and direction to the curve of the tibia in the osteitis deformans. But there is no other likeness between the two conditions.

4. A very large number of cases of hyperostosis are consequences of inflammations of bone; some of simple inflammation, others of scrofulous, syphilitic, or gouty inflammation. It is not necessary here to distinguish these from each other,‡ but there are sufficient signs for the distinction of all from the osteitis deformans.

It is clear that the summary which I have given of the clinical characters of this osteitis would not tally with that of any case of simple osteitis, such as might ensue in a healthy person after injury, or in the neighbourhood of a sequestrum; and the clinical difference is as complete between it and any case that could justly be regarded as strumous or syphilitic or gouty osteitis.

The anatomical differences are as well marked: chiefly

* I believe these were first described by Mr. Stanley, 'On Diseases of Bones,' p. 20, *et seq.*, and myself, 'Lectures on Surgical Pathology,' p. 64, ed. 3, and in the catalogues already referred to. Langenbeck has published a very interesting paper on them in the 'Berliner Klin. Wochenschrift,' 1869, No. 26. Cases are also cited from Weidlechner, Schott, and Bergmann, in Virchow and Hirsch's 'Jahresbericht für 1869.'

† Such curved tibiae are in the museum of St. Bartholomew's, Nos. A. 3, A. 46.

‡ An attempt to do so is made in the pathological catalogue of the College of Surgeons.

rachitis and osteomalacia, from which it can be necessary to discriminate the osteitis deformans, and the differences between them are very wide. They have scarcely a feature in common except that in all of them the bones bearing weight become curved or misshapen, and the spine is usually deformed, and the skull may become very thick and porous. But in rachitis the bones are too short, not too long; too small, not too large; and their curvatures are quite unlike those of the osteitis. And in the osteomalacia the walls of the bones become exceedingly thin, wasting with an acute atrophy; and when they yield it is not with regular curving but with angular bending or breaking. By these and many other differences, as well clinical as anatomical, the diagnosis of the osteitis from rachitis and osteomalacia is sufficiently clear. With rachitis it may be judged to have no affinity whatever; with osteomalacia only so much as may exist between a chronic inflammation and an acute atrophy of any part. Yet by one character which all these three diseases have or may have in common, namely, the osteoporosis of the skull, they are constantly confounded in museums, if not in practice, with each other, and with diseases different from them all.

The study of the osteitis deformans led me to learn what I could of the various recorded descriptions of large, thick, and porous skulls often found in museums. Nearly every large museum contains one or more specimens of such skulls whole or in fragments. They are all big, thick, porous, or spongy, with obliterated sutures and wide apertures and grooves for blood-vessels. Very few of these specimens have any life-histories; they are all, in many respects, alike and usually are all named alike. Many of them it may be impossible to name or classify without much better knowledge of them than may now be had, but I believe that among them are the results of several different diseases; and it may save some trouble

in the facts that in these inflammations the bones do not become curved* (unless in the case of the tibia already explained); that they commonly display much more considerable external periosteal outgrowths or deposits, as if from a greater participation of the periosteum in the inflammatory process; that the rarefied or, it may be, porous structure of the swollen shafts of bones usually shows appearances of separation and expansion of the component layers; that the medullary canals are commonly invaded by the thickening walls, or are as much changed as the walls themselves; that the whole length of a bone-shaft is very rarely affected; and that the thin articular layers of bones are, I believe, never thickened as they are in the osteitis deformans.†

It may be added that it is very improbable that any form or degree of scrofula or syphilis or gout should exist in bones or any other textures for ten or more years without affecting other parts and without impairing the general health. The retention of good general health during many years of localised disease is, indeed, one of the most striking characters of the osteitis deformans. The only parallel known to me is in the rheumatoid or chronic rheumatic arthritis, and the likeness between the two in this respect may suggest that they are nearly related; yet they are not found concurrent. In the case that I have related the amount of chronic rheumatic arthritis was trivial, and (which is more important) in all the records and specimens of the arthritis which I have seen I have not found an instance in which there were any of the morbid changes characteristic of the osteitis.‡

5. There are, I think, only two other diseases, namely,

* The absence of curving in bones around sequestra is remarkable, for they are long and often acutely inflamed, and those of the lower limbs are commonly used and bear weight.

† Among the specimens in which these changes may be studied are, in the College Museum, Nos. 3085, 3089, 598, 3090, 3091; in the museum at St. Bartholomew's, A. 1, and ser. i, 56, 132, 138, 190—198.

‡ There is not even any mention of them in Mr. R. Adams's elaborate 'Treatise on Rheumatic Gout,' 1873, 8vo and folio.

1. Some are examples of the osteitis deformans which I have described.*

2. Some are derived from cases of osteomalacia. Mr. Durham† has written on these, and Mr. Solly's‡ well-known paper gives a good instance of them. In general, I think that these may be distinguished, at least in the recent state, by their softness and lightness; the abundance of soft medulla contained in them, and the comparative brittleness of the bones when dry.

3. Some are from rachitis; they are, unless after recovery and repair, very light, almost friable, and on their surface not porous, but like fine cloth or felt.§ Like these are the skulls of some lions and monkeys which have died young, in confinement, of what is considered rickets. A collection of these skulls and other similarly diseased bones in the college museum|| deserves careful study, especially because of their likeness to the cases included in the next group.¶

4. These are the results of a disease of early life, sometimes even of childhood, in which all the bones of the face as well as those of the cranium are affected, and, it is said, the bones of the limbs. All the affected bones, facial as well as cranial (and herein is a clear ground of diagnosis), become hugely thickened, porous, or reticulate.

* To those already referred to these, I think, may be added: Sandifort, 'Museum Anat. Acad.,' Lugd.-Bat., fol. 1835, vol. i, p. 142, vol. ii, tab. xiii, Skull of a man forty-three years old, with a "fungus" over the left orbit (? a cancerous growth). Other similar skulls are here referred to. Similar specimens are, probably, Nos. 2840 and 2858a in the College Museum; and, more uncertainly, 2841 and 2858, which, perhaps, belong rather to the fifth group.

† 'Guy's Hospital Reports,' ser. iii, vol. x, 1864.

‡ 'Med. Chir. Trans.,' vol. xxvii, p. 435, Mus. Coll. Surg., 395.

§ See Mus. Coll. Surg., 390—394, 2844, and 2857. I believe that Husehke, 'Ueber Cranioclerosis,' 1858, quoted by Virchow, contains facts on the rachitic osteoporosis, but I have not been able to refer to it.

|| Nos. 386—388, 2854—2856, 2855a, &c.

The whole skull is very large, clumsy, and featureless. Commonly the cranial cavity is diminished. The orbital and nasal cavities are contracted, the antra are often filled, by the ingrowth of their several walls; the apertures for nerves are narrowed or obliterated.*

Of these cases, which are among those named by Virchow† *Leontiasis ossea*, the best are related by Ilg‡ and Jadelot.§ Their descriptions are very scanty, yet they give sufficient facts to distinguish the disease by their account of the cerebral symptoms associated with it. In Ilg's case, for example, the patient who died at twenty-seven, after seventeen years' disease, had amaurosis, epilepsy, severe general headache, delirium, convulsive attacks, and at last total deafness, witlessness, difficulty of swallowing, and loss of smell.

5. Some cases, perhaps not different from these, though they have occurred in later life, are those by Schützenberger,|| Otto,¶ and Wrány.**

6. And, lastly, there are cases not so much of thickening

* Among the casts in the museum at St. Bartholomew's, No. 10, is that of a skull affected with this disease, and in ser. i, 36 are fragments of a bone, which, I think, may be referred to it.

† 'Die krankhaften Geschwülste,' B. 11, 1864-5. I need not say that this contains a very complete account of all forms of overgrowth of bone.

‡ 'Einige Anatomische Beobachtungen,' 4to, Prag, 1821.

§ Quoted by Ilg from Meckel. The best of many accounts of this specimen is given by Paul Gervais, "De l'hyperostose chez l'homme et chez les animaux," in the 'Journal de Zoologie,' t. iv, 1875. He has carefully re-examined the skull and face and described them.

|| 'Gazette Médicale de Strasbourg,' and in Canstatt's 'Jahresbericht für 1856,' B. iii, 34, with references to cases by Breschet and Nélaton.

¶ Otto, 'Neue seltene Beobachtungen,' 4to, 1824, p. 2. Both head and face are affected; the bones are described as, after softening, very hard, dense, and almost ivory-like. Six hyperostotic skulls are mentioned in his 'Neues Verzeichniss der Anat. Sammlung zu Breslau,' 1841.

** Wrány, "Hyperostosis maxillarum," in 'Prager Vierteljahrsschrift,' 1867, B. 1, similar affections of the facial and cranial bones, with cerebral symptoms. Doubtful cases by Ribelt are quoted by Ilg, l. c.; Malpighi, 'Opera Posthuma,' 4to, Amstel., 1700, p. 68; Kilian, 'Anat. Unters. über den neunten Hirnnervenpaar,' Pesth, 4to, 1822, p. 133; Quercet, reported by Hewett, 'Medical Times and Gazette,' Sept. 8th, 1855, p. 229.

of the cranial and facial bones as of enormous bossed and nodular hard bony outgrowths overspreading them or projecting from them. The leading case among these is that published in the 'Transactions' of the Pathological Society by Dr. Murchison,* with a report on the specimens by Mr. De Morgan and Mr. Hulke.† The disease in which the facial more than the cranial bones are affected is clearly distinct from any of the foregoing, or if it be in any way connected with them, especially with those of the fifth group, may be regarded as transitional from them to the exostoses, especially the massive tuberous and bossed ivory exostoses, which grow on or among the bones of the face and skull. The same approach to the character of hard exostoses is shown in the disease of the fibula in Dr. Murchison's case, a section of which, from the museum of the Middlesex Hospital, is now before the Society.

* Vol. xvii, 1866, p. 243.

† Similar cases are illustrated by Forcade, quoted in Virchow's 'Die krankhaften Geschwülste,' B. 2, p. 22; Weber, from a specimen in the Dupuytren Museum, in v. Pitha and Billroth's 'Handbuch,' B. 3, Abth. 1, Lief. ii, p. 257; Howship, 'Practical Observations in Surgery and Morbid Anatomy,' 1816, p. 26; Adams in 'Trans. of the Pathological Society,' vol. xxii, p. 204, 1871; Lysthay, in Canstatt's 'Jahresbericht für 1858,' Mus. Coll. Surg. Eng., 3093. Virchow has a full account of nearly all these cases, and of the analogies of the disease with elephantiasis of soft parts.

DESCRIPTION OF PLATES I TO V.

Chronic inflammation of bones (*Ostitis deformans*).

PLATE I. See pp. 3-4.

Figs. 1-3. From photographs of the patient (Case 1) taken six months before death.

Fig. 4. From photographs of the same patient's cap worn in 1844, and hat worn in 1876.

PLATE II. See pp. 6-7 and 10.

Figs. 1, 2. From tumour of forearm. Fig. 1. Oc. 3, obj. 4. $\times$ about 62. Fig. 2. Oc. 3, obj. 7. Tube drawn out. $\times$ 260.

Fig. 3. From secondary tumour of pleura. Oc. 3, obj. 7, t. dr. o. $\times$ 260. See p. 6-7.

Figs. 4, 5. To show tissue in widened canals of tibia (4) and skull (5). Oc. 3, obj. 7, t. d. o. $\times$ about 260.

Fig. 6. Trabecula of bone (tibia) lined by osteoblasts. $\times$ about 260.

Figs. 7, 8. From transverse section of tibia. (A. i. in.) Fig. 7 shows new bone growing in periosteum. Fig. 8. Taken from immediately beneath the periosteum.

PLATE III. See pp. 10-11.

Fig. 9. From perpendicular section of skull. (A. i. in.)

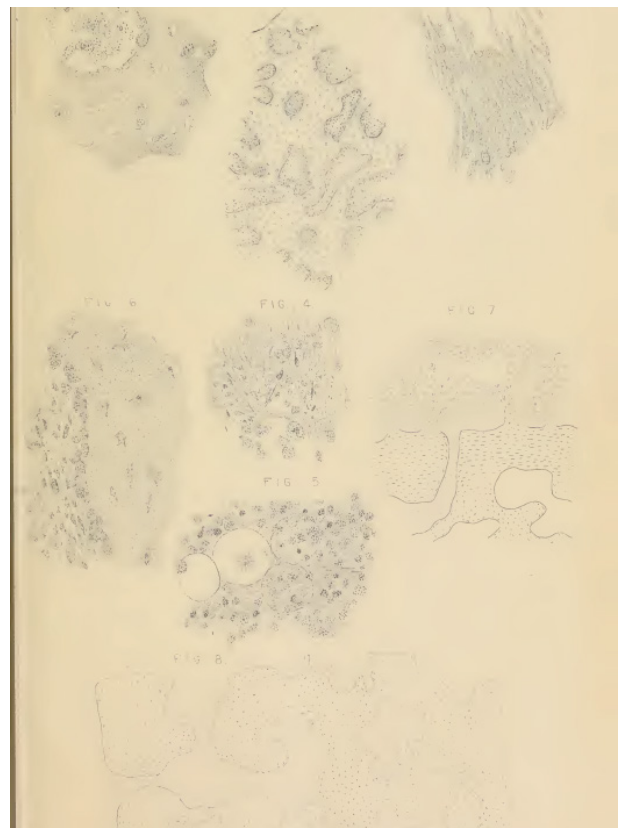
Fig. 10. From section of tibia, to show eaten-out border of widened Haversian canal. Oc. 3, obj. 7. $\times$ 200.

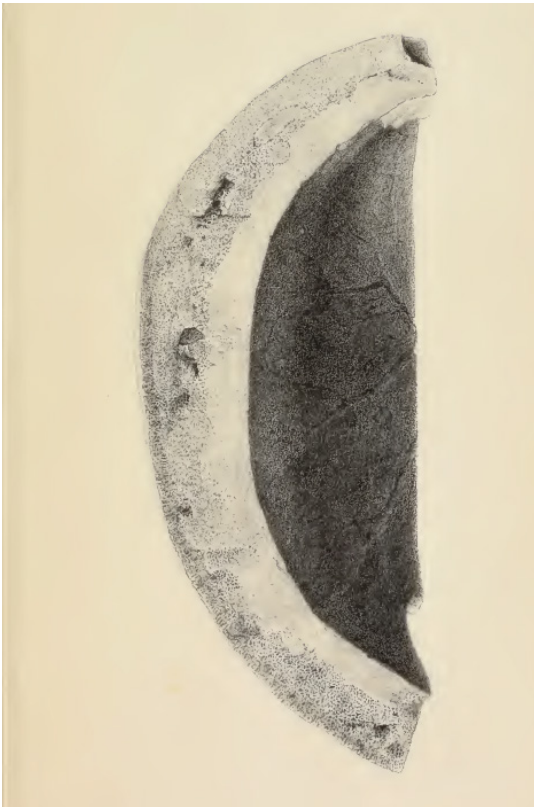
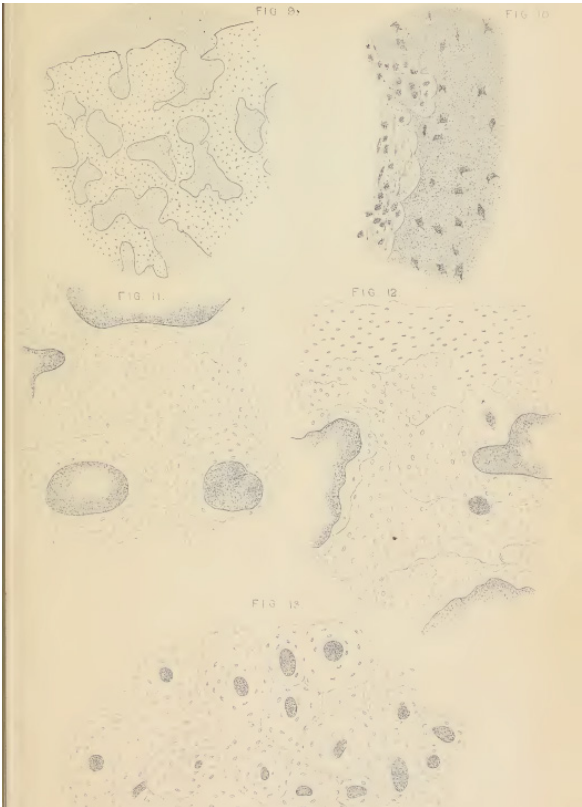
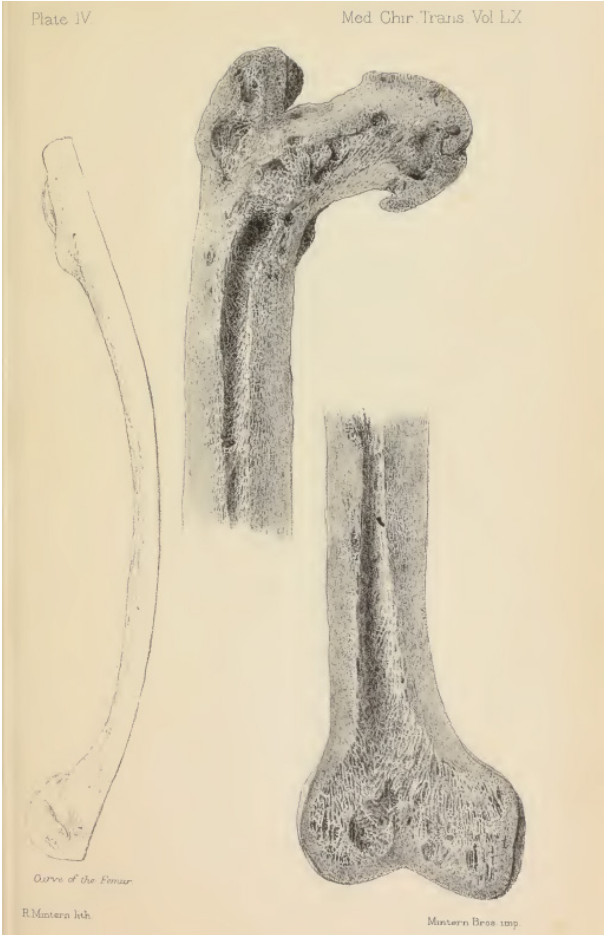
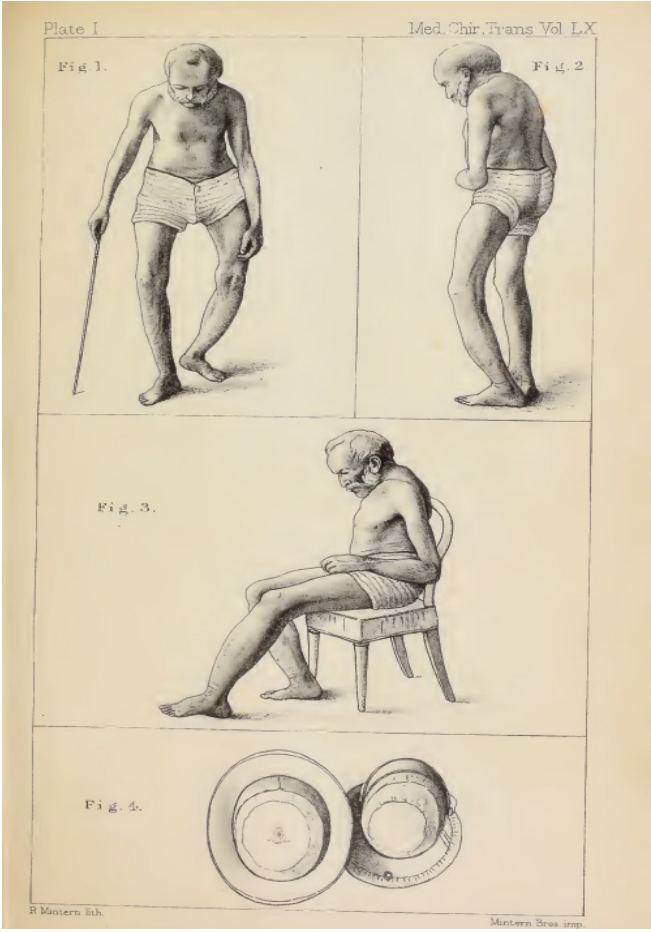
Figs. 11, 12. From transverse section of tibia. Fig. 11. At some distance from surface. Fig. 12. From a little way beneath the periosteum. Oc. 3, obj. 4, t. dr. o. $\times$ 87.

Fig. 13. Transverse section of normal tibia. Oc. 3, obj. 4, t. dr. o. $\times$ about 87.

PLATE IV.—Upper and lower ends of femur. See p. 9. (College of Surgeons Museum, No. 395B. Half diameter.)

PLATE V.—Cranium. See p. 8. (College of Surgeons Museum, No. 395A. Real size.)





ENFERMEDAD DE PAGET AUTÓCTONA COLOMBIANA

Carlos Alberto Cañas, Luis Guillermo Arango · Manizales

Antonio Iglesias · Santafé de Bogotá, Colombia

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Paget (EP) es una enfermedad reconocida desde principios del siglo pasado^{1,2}, pero fue hasta 1877 cuando sir James Paget hace la descripción clásica de la enfermedad al presentar ante la Sociedad Médica y Quirúrgica de Londres cinco casos estudiados y seguidos por él durante varios años³. La denominó “osteítis deformans”, considerándola entonces como un proceso inflamatorio y deformante de los huesos. Posteriormente múltiples investigaciones en todos los campos de la medicina han ampliado el conocimiento, principalmente en lo que respecta a los aspectos clínico, patológico, imagenológico y epidemiológico que plantea la enfermedad. De etiología desconocida y de patogénesis compleja, se ha llegado a un acercamiento en cuanto a los posibles eventos que llevan a esta enfermedad. Un individuo susceptible presenta al parecer una infección por virus lento del tipo de los paramixovirus, cuyo blanco son ciertos grupos de osteoclastos, situación que, con el tiempo, posiblemente décadas, desencadena en uno o varios huesos un aumento de la actividad de estas células, es decir de la actividad osteoclástica o de resorción, con la evidencia de alteraciones fenotípicas y funcionales⁴. Posteriormente se presenta una reacción osteoblástica compensatoria⁴. Este aumento de recambio óseo genera un hueso con una arquitectura alterada, tanto en su componente trabecular como lamelar, incrementándose la vascularidad y la configuración del tejido conectivo⁵. Además, el hueso afectado aumenta de tamaño, se torna frágil, con tendencia a la deformidad y al desarrollo de fracturas patológicas⁴. Con el tiempo la hipervascularidad que se puede presentar en forma extensa en el organismo ocasiona una insuficiencia cardíaca de gasto alto¹. También con el tiempo se pueden desarrollar neoplasias del tipo sarcomatoso en los focos de hueso pagético (6). Como puede deducirse, desde el punto de vista clínico se trata de una enfermedad

polimorfa. Pueden alterarse uno (enfermedad monostótica) o varios huesos (enfermedad polioestótica)⁷. El paciente puede estar asintomático por mucho tiempo y el descubrimiento se realiza en forma incidental, al realizar una radiografía por un motivo diferente a los síntomas relacionados propiamente con la enfermedad⁸. El primer motivo de consulta puede ser el dolor óseo, tanto del esqueleto axial como periférico. Más comunes son el compromiso craneano, pélvico, de fémures o tibias, en una distribución asimétrica⁹. Con el tiempo se le suma al dolor el aumento de volumen, la deformidad y un aumento en el calor local (por su hipervascularidad)⁹. El desarrollo de la enfermedad en el cráneo o la columna vertebral va seguido de compromisos neurológicos regionales por compresión de raíces nerviosas o de la médula espinal a diferentes niveles⁷.

Enfermedad, procesos que pueden tener una distribución caprichosa en el tiempo. Un paciente puede tener lesiones radiolúcidas-osteolíticas (asociadas a la fase inicial de actividad osteoclástica), radiodensas-osteoblásticas (asociadas con actividad de recambio óseo acelerado o lesiones quiescentes con bajo recambio) o mixtas (componente osteolítico y osteoblástico)^{4,9}. El tratamiento con antirresortivos (calcitonina o bifosfonatos) puede modificar los hallazgos radiológicos⁹. La gammagrafía ósea muestra hipercaptación en áreas óseas con recambio alto; este examen puede servir para realizar seguimiento de la enfermedad y evaluar la respuesta al tratamiento⁷. También se han empleado marcadores bioquímicos de actividad osteoblástica como la fosfatasa alcalina, o de actividad osteoclástica como la hidroxiprolina, las piridinolinas o las deoxipiridinolinas, con el fin de tener una aproximación (dado que estos marcadores pueden tener mucha variabilidad) para conocer el grado de recambio óseo y la respuesta al tratamiento^{4,9}.

La prevalencia mayor de EP está en Europa, y en

áreas del mundo donde se encuentren grupos de personas con ascendencia cercana de tipo caucásico ¹⁰. Las caprichosas características epidemiológicas de la EP hacen de la enfermedad una condición enigmática. Ha sido imposible para los investigadores que estudian los aspectos etiológicos poder enmarcar los conocimientos actuales como los genéticos o ambientales (principalmente de carácter infeccioso, toxicológico, climático o geográfico), en los hallazgos epidemiológicos, dado que no hay una forma de presentación típica. Casi siempre las observaciones llevan a conclusiones incompletas o contradictorias ¹¹.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron los archivos estadísticos y un grupo de historias clínicas de 18.550 casos de pacientes atendidos en las áreas de reumatología y endocrinología de las siguientes instituciones: Unidad de Reumatología del Hospital San Juan de Dios de Santafé de Bogotá, Clínica de Fracturas de Barranquilla, Clínica CELAD de La Dorada (Caldas), Centro Médico de la Presentación en Manizales y Clínica Flavio Restrepo en Manizales, incluyéndose un período desde 1964 hasta 1999 con el fin seleccionar los casos con EP. Se

encontraron 11 casos, de los cuales cinco pertenecen a casos autóctonos colombianos, considerados éstos como pacientes mestizos sin ascendencia caucásica-europea por lo menos en dos generaciones anteriores. El diagnóstico de EP fue basado en los siguientes criterios: Historia clínica. Dolores óseos en extremidades o columna, con deformidades de los huesos no explicables por enfermedades de carácter congénito, degenerativo, infeccioso, metabólico (v.g. raquitismo, osteomalacia, hiperparatiroidismo) o traumático. Criterios bioquímicos. Incremento de marcadores de formación o resorción ósea, en particular fosfatasa alcalina. Criterios imagenológicos. Hallazgos característicos de la enfermedad, según la clasificación y descripción de Resnick⁹, resumidos en la introducción del presente trabajo. Dependiendo de los hallazgos radiológicos se clasifican los casos por etapas, según la descripción de Murray y Jacobson (12) (Tabla 1). Se practicó en todos los pacientes una gammagrafía ósea, además de estudios radiológicos de la pelvis, cráneo, columna, huesos largos, según lo ameritó cada caso. La fosfatasa alcalina se midió por el método convencional de Trayser Seligson. El estudio es de tipo retrospectivo-descriptivo.

ETAPAS Y CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD DE PAGET

Etapa Clasificación	Huesos afectados	Apariencia
TEMPRANA I. Osteolítica	Cráneo	Osteoporosis circumsrita
	Huesos largos	Osteoporosis subcondral con radiolucencia que avanza en forma de cuña
II. Osteolítica, osteoesclerótica o ambas	Cráneo	Osteoporosis circumsrita, radiodensidades focales
	Pelvis	Radiolucencias y radiodensidades en parches
	Huesos largos	Radiolucencias diafisiarias, radiodensidades epifisiarias y metafisiarias
TARDÍA III. Osteoesclerótica	Cráneo	Apariencia en motas de algodón, engrosamiento de la bóveda craneana
	Columna	Cuerpos vertebrales en “marco de cuadro”, cuerpo vertebral en marfil
	Pelvis	Engrosamiento de los huesos de la pelvis, radiodensidad focal o difusa
	Huesos largos	Predilección epifisiaria, engrosamiento trabecular, ensanchamiento y deformidad del hueso

RESULTADOS

En la Tabla 2 se dan las características demográficas, clínicas e imagenológicas de los casos. La edad promedio de diagnóstico es de 69.5 años, con un rango de 60 a 82 y una de 8.35. Se encontraron cuatro mujeres y un hombre, lo que da una relación mujer: hombre de 4:1.

El síntoma principal que motivó la consulta fue el dolor óseo, de intensidad y localización variable, dependiendo del sitio comprometido situación que se presentó en los casos 1, 3 y 5. En la paciente 4 el diagnóstico fue inciden tal; en una radiografía de tórax como estudio prequirúrgico para la realización de una histerectomía por miomatosis, se encontraron lesiones osteocondensantes en las

costillas, lo que motivó la realización de otros estudios radiológicos, gamagráficos y enzimáticos, llegándose al diagnóstico de EP. En el paciente 2 lo que motivó la consulta fue el crecimiento del cráneo, más que la presencia de dolor.

En todos los pacientes se encontró un incremento de la fosfatasa alcalina, y ha servido para el seguimiento del tratamiento como marcador bioquímico de actividad. El seguimiento promedio que se ha realizado a estos pacientes es de nueve años con un rango de tres a 24 años, no encontrándose hasta el momento las complicaciones clásicas de la enfermedad como son las fracturas, las neuropatías compresivas, la falla cardíaca o el desarrollo de neoplasias. El tratamiento con antirresortivos ha sido exitoso en los

casos 1 y 3 para controlar el dolor. El caso 5 ha sido especialmente refractario al tratamiento descrito, al considerar el poco efecto en la reducción de la fosfatasa alcalina y la dificultad en controlar el dolor en el muslo izquierdo, lo que ha motivado tratamientos concomitantes con analgésicos.

DISCUSIÓN

En la génesis de la EP, se han implicado factores genéticos que determinan una susceptibilidad para el desarrollo de un proceso infeccioso del osteoclasto, que desencadena el proceso mórbido (9). Se presume la base genética, al estudiar casos con agregación familiar (4), la predisposición basada con determinados alelos del sistema mayor de histocompatibilidad (14-17), el estudio de genes que pueden presentar diversas formas de mutación (11) y la distribución racial-geográfica de la enfermedad (4, 18, 19). La frecuencia con la que se han encontrado casos familiares de EP es variable según la localización geográfica. La EP familiar puede tener una tendencia hacia ciertas características de la enfermedad, como por ejemplo en su forma de presentación con respecto a los géneros, así se trata de casos con compromiso mono o poliostótico, si se compara con los casos esporádicos (11). Se calcula que un familiar cercano de un paciente con EP tiene una susceptibilidad hasta siete veces mayor, con respecto a otro individuo que no tenga dicho caso familiar positivo (4). Incluso se trata de establecer en algunos grupos un patrón autosómico dominante (20).

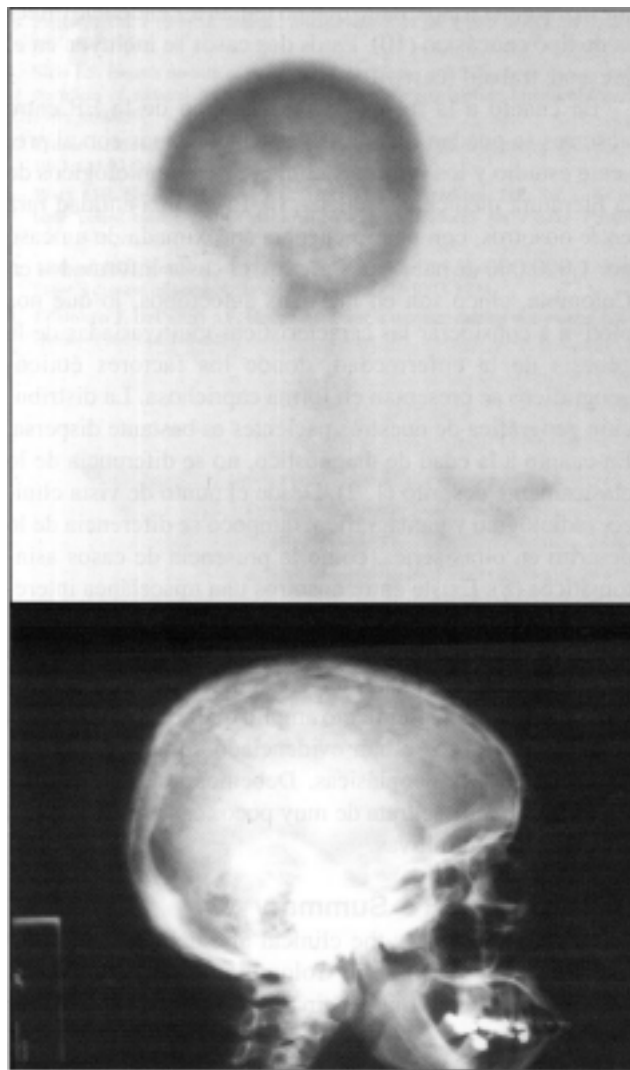


Figura 2. Caso 4. Radiografía. Aspecto de “copos de algodón” en el cráneo.

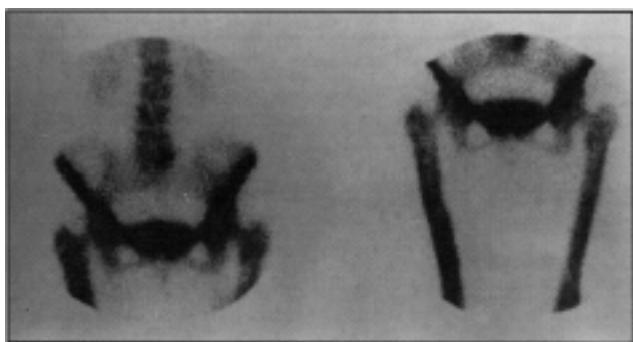


Figura 1. Caso 3. Gamagrafía. Compromiso de pelvis y fémur derecho

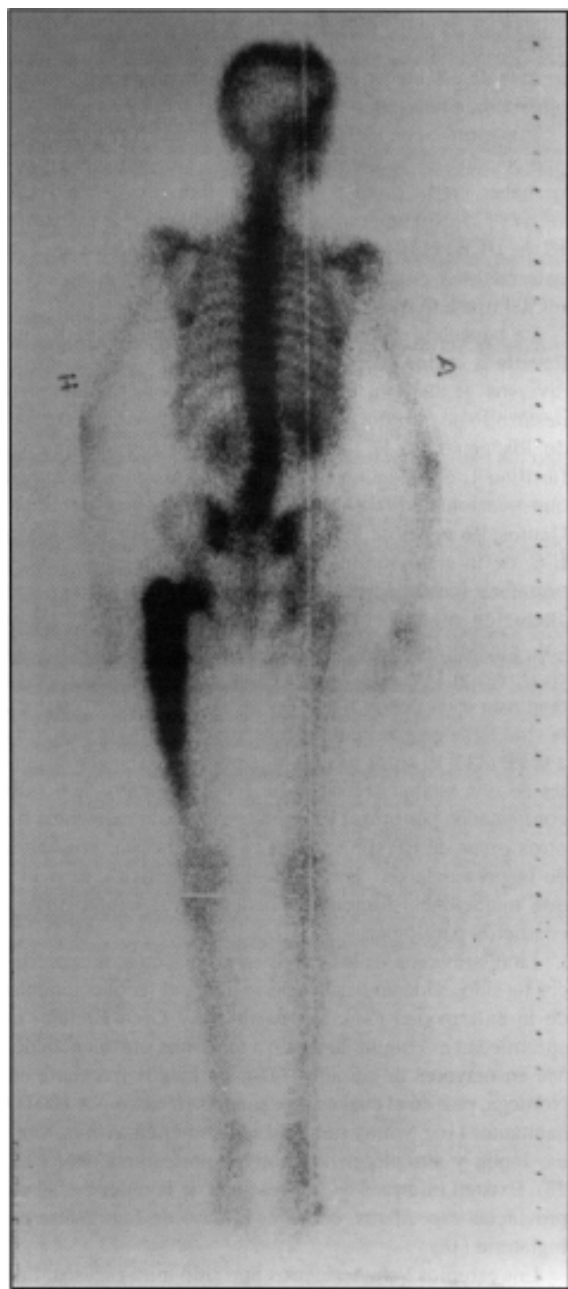


Figura 3. Caso 5. Gamagrafía. Compromiso de fémur izquierdo

La búsqueda de una respuesta de carácter genético ha llevado a varios grupos de investigadores al estudio de diversos genes, con el fin de conocer una mutación o desarrollo de polimorfismos. Por ejemplo, se han estudiado los genes de la lisinhidroxilasa, la fibronectina, la fibrilina 1, el colágeno tipo I, implicados en mutaciones que ocasionan diferentes tipos de síndromes de Ehler Danlos, los genes de la picnodesostosis, del receptor de la 11-6, de la sialoproteína de unión a la integrina, de las proteínas morfogénicas óseas tipo 1 y 3, sin encontrar alteración alguna (11). Recientemente Morales Piga y col.,

encontraron que las alteraciones del cromosoma 18 en la región 18q 21.1-22 son compartidas entre la EP y la displasia ósea denominada osteolisis expansiva familiar, la cual tiene rasgos histológicos y radiográficos similares a la EP (11). El autor postula que puede tratarse de variantes de una misma enfermedad. Estos hallazgos han sido confirmados por otros (11). Sin embargo, la existencia de otros casos de EP sin esta alteración genética, nos habla de la presencia de “heterogeneidad genética”, es decir, que mutaciones diferentes pueden llevar a una misma condición patológica.

La distribución de los casos en grupos étnicos específicos ha sido evidente desde que se inicia el reconocimiento de la enfermedad (21). En Australia y Gran Bretaña la enfermedad es común llegando a tener una prevalencia del 5% en mayores de 55 años (18). Es menos frecuente en Noruega, país en el cual se presentan 0.16 casos por 100.00 habitantes (16), y muy rara en Latinoamérica, África, China, Japón y ausente en los nativos norteamericanos (22, 23). Existen informes de la presencia de la enfermedad en provincias específicas, como es el caso de Lancashire en Inglaterra (18). Los estudios suramericanos han sido muy escasos, llamando primordialmente la atención los informes de Mautalen et al (19), llevados a cabo en Argentina. Sumando los casos de varias series dicho autor encontró que en su país se han descrito 590 casos, la mayoría de los cuales se encuentran en la población de Rosario a 300 km al norte de Buenos Aires, ciudad donde en 1914 se encontraba un 40% de la población de nacionalidad europea, lo que hace presumir que 90% de la población actual es de ascendencia europea. Se señaló en el mismo informe la descripción de siete casos de EP en Chile en un período de 17 años, y de cinco casos en Venezuela de los cuales dos son españoles, dos del centro de Europa y uno no-europeo. En la Tabla 3 se resumen estos hallazgos y se incluye la serie nuestra. Recientemente nosotros informamos una serie de ocho casos colombianos, en los cuales sólo dos se consideraban mestizos autóctonos, dado que no tenían ascendencia directa de tipo caucásico (10). Estos dos casos se incluyen en el presente trabajo (casos 1 y 2).

En cuanto a la forma de presentación de la EP entre nosotros se pueden sacar algunas conclusiones con el presente estudio y los informes clínicos y epidemiológicos de la literatura médica consultada.

La EP es una entidad rara entre nosotros, con una frecuencia aproximada de un caso por 1.000.000 de habitantes. De los 11 casos informados en Colombia, cinco son en mestizos autóctonos, lo que nos motiva a considerar las características multivariadas de la génesis de la enfermedad, donde los factores étnico-geográficos se presentan en forma caprichosa. La distribución geográfica de nuestros pacientes es bastante dispersa. En cuanto a la edad de diagnóstico, no se diferencia de lo clásicamente descrito (1,2). Desde el punto de vista clínico-co, radiológico y gamagráfico, tampoco se diferencia de lo descrito

en otras series, como la presencia de casos asintomáticos (8). Existe entre nosotros una miscelánea interesante de casos con manifestaciones mono y poliostóticas. Llama la atención que nuestros casos son principalmente mujeres con una relación de 4:1 con respecto a los hombres. A pesar del seguimiento amplio que se ha realizado en estos pacientes no se han evidenciado complicaciones ni transformaciones neoplásicas. Debemos tener en cuenta, sin embargo, que se trata de muy pocos casos para llegar a conclusiones definitivas.

TABLA 3. CASOS DE ENFERMEDAD DE PAGET ÓSEA INFORMADOS EN SURAMÉRICA.

País	Casos informados	Casos autóctonos
Argentina	590	¿Menos del 10%?
Chile	7	?
Venezuela	5	1
Colombia	11	5

REFERENCIAS

1. 1. Iglesias A, Vasquez J, Abud C. Enfermedades metabólicas del hueso, 1a. Edición INAS. Santafé de Bogotá, 1992:573-594.

2. 2. Singer FR. Paget's disease of bone. Baltimore: William & Wilkins Co. 1969.

3. 3. Paget J. On a form of chronic inflammation of the bone. Med Chir Trans 1877;60:37-63.

4. 4. Siris ES. Paget's disease of bone. In: Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism. 3ra. Edición Philadelphia: Lippincot-Rave: 1996: 409-419.

5. 5. Frame B, Marel GM. Paget disease: a review of current knowledge. Radiology 1981;141:21-24.

6. 6. Wick MR, Siegal GP, Unni KK, McLeod RA, Greditzer HB. Sarcomas of bone complicating osteitis deformans (Paget's disease) Am J Surg Pathol 1981;5:47-59.

7. 7. Altman RD, Singer F. Proceeding of the Kroc Foundation Symposium of Paget's disease of bone. Arthritis Rheum 1980;23:1073-1234.

8. 8. Edeinken J, DePalma AF, Hodes PJ. Paget's disease: osteitis deformans. Clin Orthop 1966;146:141-147.

9. 9. Resnick D, Niwayama G. Paget's disease. In: Resnick ed. Diagnosis of bone and joint disorders. 3ra.. Edición. Philadelphia: WB Saunders Co. 1995:1923-1968.

10. 10. Sánchez A, Zúñiga LR, Iglesias A. Enfermedad ósea de Paget. Acta Med Colomb 1996;21:255-261.

11. 11. Morales A. Etiología de la enfermedad de Paget: genes, etnias y demás familia. Rev Española de Reum 1999;26:54-58.

- 12.** 12. Murray RO, Jacobson HG. Miscellaneous disorders of unknown origin. In: Murray RO. ed. The radiology of skeletal disorders. Edinburgh. Churchill Livingstone Eds. 1979: 880-881.
- 13.** 13. Galbraith HJ, Evans EC, Lacey J. Paget's disease of bone: a clinical and genetic study. *Postgrad Med J* 1977; 53:33-39.
- 14.** 14. Singer FR, Siris BG, Knierim A, Gjertson D, Tersaki P. The HLA-DRB1*1104 gene frequency is increased in Ashkenazi Jews with Paget's disease of bone: evidence for a susceptibility locus on chromosome 18q. *J Bone Miner Res* 1996; 11(Supl):369.
- 15.** 15. Singer JR, Mills BG, Park MS, Teke-mura S, Tersaki PI. Increase HLA-DQW1 antigen pattern in Paget's disease of bone. *Clin Res* 1985; 33:547-550.
- 16.** 16. Falch J. Paget's disease in Norway. *Lancet* 1979; 2:1022.
- 17.** 17. Barker DJP, Chamberlain AT, Guyer PB, Garner MJ. Paget's disease of bone. The Lancashire focus. *BR Med J* 1980; 280:1105-1107.
- 18.** 18. Barker DJP. The epidemiology of Paget's disease of bone *Br Med Bull* 1984; 40: 396-400.
- 19.** 19. Mautalen C, Pumarino Blanco MC, Gonzalez D. Paget's disease: the south american experience. *Sem Arthritis Rheum* 1994; 23:226-227.
- 20.** 20. McKusick VA. Heritable disorders of connective tissue: 4a. ed. St Louis: CV Mosby Co. 1972.
- 21.** 21. Zúñiga LR, Iglesias A, Lizarazo H, et al. Historia y etiología de la enfermedad de Paget ósea. *REEMO* 1996; 5:27-29.
- 22.** 22. Dahniya MH. Paget's disease of bone in Africa. *Br J Radiol* 1987; 60:113-116.
- 23.** 23. Guyer BP, Chamberlain AT. Paget's disease of bone in South Africa. *Clin Radiol* 1988; 39:51-53.

DISOSTEOESCLEROSIS

Antonio Iglesias-Gamarra¹

HISTORIA

En 1934, Ellis¹ describió a dos hermanos de año y medio y dos años y medio, pero él pensó que se trataba de una osteopetrosis. En 1938, Field² reestudia los casos y lo denomina como una enfermedad de Albers-Schönberg en Gran Bretaña. Stehr³ en Alemania describe a dos hermanos de 8 y 12 años y la denominó osteoesclerosis; Roy y cols.⁴, entre los que se encuentra Pierre Maroteaux, informan el caso de una niña en Francia con la siguiente denominación: “Un Nouveau syndrome osseux avec anomalies cutanées et troubles neurologiques”; en 1968, Spranger, Albrecht, Rohwedder y Wiedemann⁵ en Alemania describen el caso de un niño de 10 años y denominó a la enfermedad como disosteoesclerosis. A partir de esta descripción, Leisti y cols.⁶. Describen un caso en USA; Pascual-Castroviejo y cols.⁷. la describen como una herencia ligada al cromosoma X y Houston y cols.⁸. Describen las características radiológicas.

Fue descrita por Jürgen W. Spranger y cols.⁵. en 1968 como “Die Dysosteosklerose: Eine Sonderform der generalisierten Osteosklerose”. Se caracteriza por una estatura baja, especialmente por el acortamiento de los miembros con respecto al tronco; el maxilar inferior es pequeño y las regiones frontal y parietal son prominentes; además, a nivel de los forámenes, se describe compresión de los nervios ópticos, que genera ceguera a los pacientes; además, los huesos son frágiles. A nivel de los huesos, se describe una expansión de la metáfisis de los huesos largos que produce una deformación muy característica de esta patología; la herencia de esta enfermedad es autosómica recesiva y se comprometen los huesos que están relacionados con la formación de hueso endocondral⁹.

En las radiografías se observa una osteoesclerosis de la diáfisis y metáfisis del modelado óseo y engrosamiento de la base del cráneo, esclerosis de

las mastoides, de los senos paranasales y del nervio óptico⁸. En los cuerpos vertebrales es típica la platispondilia (o aplanamiento de los cuerpos vertebrales), hipoplasia de la pelvis y engrosamiento de la calvaria; no se observa la radiolucencia de la metáfisis de los huesos, como se describe en la osteopetrosis⁸⁻¹⁰.

El examen microscópico de las biopsias óseas, a nivel de las metáfisis, muestra espículas sin resorción ósea en el cartílago calcificado, cubiertos por un anillo delgado de osteoide inmaduro, que da la apariencia de sobremineralización; la matriz está pobremente organizada, lo que sugiere un hueso inmaduro. Al parecer esto se relaciona con una disminución de la resorción osteoclástica, lo que induce un disturbio en la formación del hueso. A nivel de la metáfisis de los huesos se observa una lesión similar a la intoxicación por plomo⁸⁻¹⁰.

Roy y cols.⁴. Describen que la enfermedad es progresiva y compromete a niños; no hay informes sobre seguimiento y casos en adultos. Houston y cols.⁸. En 1978 describen los cambios radiológicos en un niño de 20 meses, al que observó hasta los 15 años, y puntualizan los cambios óseos. Al inicio parece una “osteoporosis” y en la niñez tardía simulan una displasia craneometafisaria. La enfermedad es más frecuente en los hombres, pero Pascual-Castroviejo y cols.⁷. En 1977 informan una posible herencia ligada al cromosoma X, al describir la enfermedad en 4 primos varones de tres madres normales que no estaban afectadas y una abuela tampoco afectada.

GENÉTICA

Se caracteriza por ser una enfermedad autosómica recesiva y cuyos aspectos clínico-radiológicos son la osteoesclerosis y la platispondilia, baja estatura y un incremento de los riesgos de fracturas. En dos familias se encontró la mutación del miembro 3 de la familia 29 del portador (SLC29A3), descrito por Campeau y cols.¹¹. Del grupo de M.P. Whyte en el año 2012; Guo y cols.¹². Describen otra mutación del splice del intrón 6 del TNFRSF11A, que codifica para

¹ Profesor Titular de la Facultad Medicina, Universidad Nacional, BogotáColombia

el receptor RANK, lo que sugiere que la disosteoescrosis tiene en su patogénesis una heterogeneidad genética. Guo y cols¹³. Describen una mutación del CSF1R (factor estimulante de colonia 1) biatélite en pacientes con disosteoescrosis, especialmente en aquellos con malformación cerebral.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La longitud de los miembros es corta al compararlos con el tronco y los individuos afectados tienen una estatura más baja que los de su edad. En los pacientes se describe un pectus carinatum y los surcos de Harrison como si fuesen raquíuticos. Las facies se caracterizan por ser más estrechas, al igual que la nariz. El maxilar es pequeño pero simétrico y la frente es prominente, al igual que los huesos parietales. Tienen un desarrollo dental de mala calidad y tienen muchas caries; los forámenes craneales son estenóticos y especialmente el del nervio óptico, ya que puede generarse una ceguera; algunos tienen problemas en la mácula y se ha informado parálisis bulbar.

Podemos resumir los aspectos clínicos observados:

1. Corta estatura.
2. Fragilidad ósea. Fracturas frecuentes.
3. Anomalías dentales como: a) carencia de la erupción de la dentición decidua, b) mal alineamiento, c) hipoplasia del cemento.
4. Alteraciones de pares craneales secundarios a compresión del nervio óptico, parálisis facial, sordera.
5. Espasticidad.
6. Síndrome convulsivo.

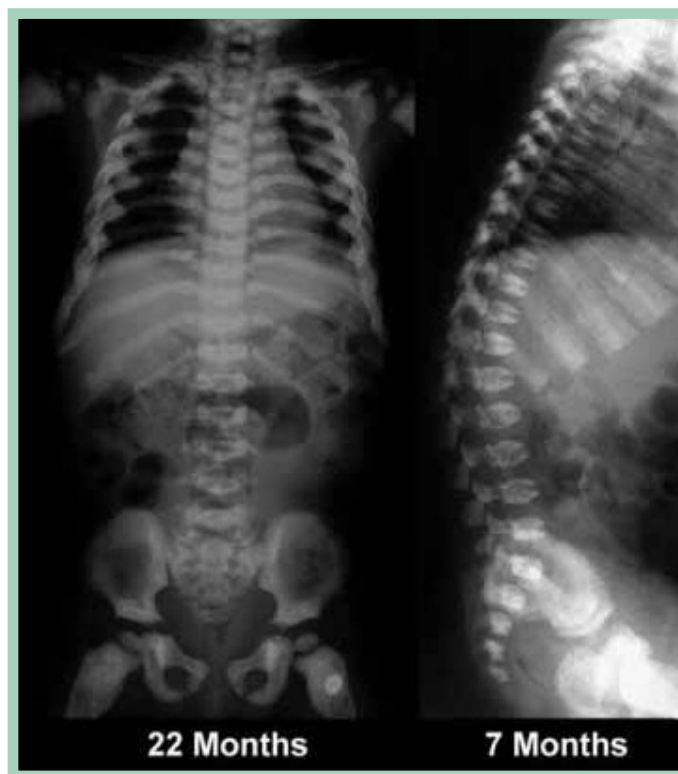
ASPECTOS RADIOLÓGICOS

Las características prominentes son la osteoescrosis u osteocondensación, la platispondilia y las características de la metáfisis ósea. A continuación, describiremos lo más protuberante de esta enfermedad:

Cráneo: los cambios son evidentes en el cráneo de la infancia; estos cambios incluyen:

1. Esclerosis de la base del cráneo.
2. Esclerosis de las mastoides.
3. Esclerosis de los senos paranasales.
4. Estenosis de los forámenes de la salida de los pares craneales.
5. Los huesos frontales, parietales y el calvarium o

calota son abultados. 6. El cierre de las fontanelas puede retrasarse.



Crédito de la imagen: Whyatt et al.; Journal of Bone and Mineral Research (2010); publicado bajo licencia de ASBMR.

Figura 1. Platispondilia característica. Radiografía lateral de la columna vertebral que evidencia un marcado aplanamiento de los cuerpos vertebrales y esclerosis, un hallazgo diferencial clave frente a otras displasias osteoescrosantes.



Crédito de la imagen: Whyatt et al.; Journal of Bone and Mineral Research

(2010); publicado bajo licencia de ASBMR.

Figura 3. Osteocondensación craneofacial. Proyección radiológica lateral de cráneo que demuestra una esclerosis severa en la base del cráneo, mastoides y senos paranasales. Este engrosamiento óseo progresivo es el sustrato anatómico de la estenosis de los forámenes y el consecuente atrapamiento de los pares craneales.

Tórax: las costillas son cortas y escleróticas, pero se tiene radiolucencia a nivel paravertebral. Las clavículas son anchas y las escápulas son osteodensas, especialmente en la parte media.

Columna: los cuerpos vertebrales son aplanados; la concavidad anterior es esclerótica e irregular.



Crédito de la imagen: Whyatt et al.; *Journal of Bone and Mineral Research* (2010); publicado bajo licencia de ASBMR.

Figura 2. Deformidad en frasco de Erlenmeyer. Radiografía de miembros inferiores que ilustra la expansión de las metáfisis y la esclerosis diafisaria, revelando la clásica morfología en “frasco de Erlenmeyer”, representativa de la alteración en el modelado óseo endocondral.

Pelvis: se observa esclerosis alrededor de los huesos ilíacos desde la infancia y, en la niñez más tardía, suele observarse osteocondensación en la región inferior de los ilíacos.

Miembros (Huesos largos). Una de las características radiológicas de esta enfermedad es la metáfisis de los huesos, ya que son expandidas y se suele observar bandas transversales y las epífisis son escleróticas. En una niñez más tardía, los extremos de los huesos largos no están modelados y son radiolucientes. Estos cambios son más notorios en

el fémur y adquieren una apariencia como “frascos de Erlenmeyer”. En la parte mediana de las diáfisis de los huesos largos se reduce y la cortical de los huesos desarrolla hiperostosis.

REFERENCIAS

6. Ellis RW. Osteopetrosis: (Section for the Study of Disease in Children). *Proc R Soc Med.* 1934 Oct;27(12):1563-71. PMID: 19989973; PMCID: PMC2205636.
7. Field CE. Albers-Schönberg disease. An atypical case. *Proc R Soc Med.* 1939;32(4):320-4.
8. Stehr L. Pathogenese und Klinik der Osteoskloren. *Arch Orthop Unfallchir.* 1941;41:156–182.
9. Roy C, Maroteaux P, Kremp L, Courtecuisse V, Alagille D. Un nouveau syndrome osseux avec anomalies cutanées et troubles neurologiques. *Arch Fr Pediatr.* 1968;25(8):893-905
10. Spranger J, Albrecht C, Rohwedder HJ, Wiedemann HR. Die Dysosteosklerose--eine Sonderform der generalisierten Osteosklerose. *Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed.* 1968 Oct;109(4):504-12
11. Leisti J, Kaitila I, Lachman RS, Asch MJ, Rimoin DL. Dysosteosclerosis. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1975;11(6):349-51. PMID: 1201343.
12. Pascual-Castroviejo I, Casas-Fernandez C, Lopez-Martin V, Martinez-Bermejo A. X-linked dysosteosclerosis. Four familial cases. *Eur J Pediatr.* 1977 Oct 12;126(3):127-38
13. Houston CS, Gerrard JW, Ives EJ. Dysosteosclerosis. *AJR Am J Roentgenol.* 1978 Jun;130(6):988-91.
14. Beighton P, Cremin BJ. Dysosteosclerosis. In: *Sclerosing Bone Dysplasias*. London: Springer-Verlag; 1980. p. 95-101.

-
- 15.** Spranger JW, Langer LO, Wiedemann HR. Bone Dysplasias: An Atlas of Genetic Disorders of Skeletal Development. Philadelphia: Saunders; 1974.
- 16.** Campeau PM, Lu JT, Sule G, Jiang MM, Bae Y, Madan S, et al. Whole-exome sequencing identifies mutations in the nucleoside transporter gene SLC29A3 in dysosteosclerosis, a form of osteopetrosis. *Hum Mol Genet.* 2012 Nov 15;21(22):4904-9.
- 17.** Guo L, Elcioglu NH, Karalar OK, et al. Dysosteosclerosis is also caused by TNFRSF11A mutation. *J Hum Genet.* 2018;63(6):769–774.
- 18.** Guo L, Elcioglu NH, Karalar OK, et al. Bi-allelic CSF1R mutations cause skeletal dysplasia of the dysosteosclerosis-Pyle disease spectrum and impair macrophage colony-stimulating factor receptor signaling. *Am J Hum Genet.* 2019;104(5):925-935.

LEONTIASIS ÓSEA: ETIOLOGÍA, DIAGNÓSTICO Y MANEJO

Antonio Iglesias-Gamarra¹

INTRODUCCIÓN A LA LEONTIASIS ÓSEA

La Leontiasis Ósea (LO), también conocida como “cara de león” o “síndrome de la cara de león”, no es una enfermedad distinta por sí misma, sino una descripción clínica de una condición rara caracterizada por un sobrecrecimiento significativo y progresivo de los huesos faciales y craneales. Este término, acuñado según se informa por Rudolf Virchow a mediados del siglo XIX¹, se refiere a la apariencia facial resultante de esta hiperostosis.

Una forma específica y clínicamente relevante es la Leontiasis Ósea Urémica (LOU). Esta variante está directamente asociada con la enfermedad renal crónica (ERC) y representa una manifestación extrema de la osteodistrofia renal. De hecho, se considera la complicación ósea más severa de esta condición subyacente.

El sistema corporal primariamente afectado es el esquelético, con un impacto pronunciado en los huesos craneofaciales, incluyendo el maxilar, la mandíbula y la bóveda craneal. Sin embargo, las causas subyacentes, como el trastorno mineral y óseo asociado a la enfermedad renal crónica (TMO-ERC), implican desequilibrios sistémicos de minerales y hormonas que afectan múltiples sistemas orgánicos².

CONTEXTO HISTÓRICO

Tanto la LO en general como la LOU en particular son condiciones infrecuentes. La incidencia de LOU ha disminuido notablemente en las últimas décadas. Esta reducción se atribuye en gran medida a los avances en las tecnologías de diálisis y a un mejor manejo médico del hiperparatiroidismo secundario (HPTS), una complicación común y central en la patogénesis de la LOU en pacientes con ERC.

Históricamente, el término “Leontiasis Ósea” se aplicaba de manera más amplia. Muchas condiciones que causan hiperostosis craneofacial podrían haber sido etiquetadas como LO. Con el avance del conocimiento médico y las herramientas diagnósticas, muchos casos previamente diagnosticados como LO ahora serían reclasificados con mayor precisión como enfermedad de Paget ósea, displasia fibrosa o manifestaciones de hiperparatiroidismo primario o secundario³.

IMPLICACIÓN CLÍNICA FUNDAMENTAL

La naturaleza descriptiva del término “Leontiasis Ósea” subraya la necesidad imperativa de realizar una investigación exhaustiva de la patología subyacente para establecer un diagnóstico preciso y guiar el manejo apropiado. La simple identificación de la apariencia de “cara de león” es insuficiente desde el punto de vista clínico. Es fundamental determinar si esta morfología facial se debe a la uremia (LOU), a la displasia fibrosa, a la enfermedad de Paget o a otras

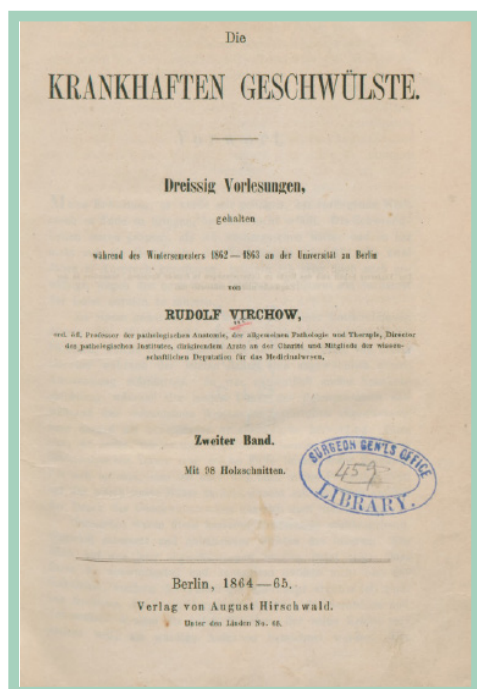


Fig 1. Portada del segundo volumen de *Die krankhaften Geschwülste* (1864), obra de Rudolf Virchow en la que se acuñó originalmente el término clínico “Leontiasis ósea”

¹ Profesor Titular de la Facultad Medicina, Universidad Nacional, BogotáColombia

causas más raras. Esta distinción es crítica porque la etiología dicta la estrategia terapéutica y el pronóstico del paciente. La dependencia de la etiología se refleja en las definiciones que describen la LO como un síntoma o condición resultante de otras enfermedades, en las revisiones históricas que muestran errores de clasificación previos^{2,3}, y en los enfoques diagnósticos modernos que enfatizan la diferenciación basada en el contexto clínico, los hallazgos de laboratorio y las características específicas de imagen.

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA LEONTIASIS ÓSEA

Causa Subyacente: La LOU está fuertemente asociada con la enfermedad renal en etapa terminal (ERET) y, de manera crucial, con un hiperparatiroidismo secundario (HPTS) severo, a menudo de larga data y mal controlado. La LOU es una manifestación del complejo Trastorno Mineral y Óseo asociado a la Enfermedad Renal Crónica (TMO-ERC).

Cascada Fisiopatológica en la ERC: La secuencia de eventos que conduce a la LOU en el contexto de la ERC es compleja:

1. La función renal deteriorada provoca retención de fosfato (hiperfosfatemia) y una reducción en la conversión de la vitamina D a su forma activa, el calcitriol.
2. Estos cambios metabólicos conducen a hipocalcemia (niveles bajos de calcio sérico).
3. La hipocalcemia, junto con la hiperfosfatemia, estimula de forma crónica y excesiva las glándulas paratiroides para que produzcan y secreten grandes cantidades de hormona paratiroidea (PTH), estableciendo el estado de HPTS.
3. Los niveles persistentemente elevados de PTH inducen un aumento drástico del recambio óseo. Esto se caracteriza por una resorción ósea excesiva (mediada por osteoclastos activados indirectamente por la PTH) seguida de una formación ósea anormal y desorganizada (mediada por osteoblastos). El resultado neto es una estructura ósea debilitada, con tejido fibroso y hueso inmaduro, que conduce a una remodelación esquelética patológica y, en casos extremos, a la hipertrofia masiva observada en la LOU⁴.

Este estado de alto recambio se conoce a veces

como osteítis fibrosa quística.

Papel de la Falta de Adherencia: Un factor contribuyente significativo en el desarrollo de HPTS no controlado y la consiguiente LOU es la falta de adherencia del paciente al régimen terapéutico. Esto incluye el incumplimiento de los horarios de diálisis, las restricciones dietéticas (dieta baja en fósforo), la toma de quelantes de fosfato y la terapia con vitamina D. Esta falta de adherencia puede ser particularmente problemática en pacientes más jóvenes, como adolescentes y adultos jóvenes, que pueden tener dificultades con regímenes médicos complejos a largo plazo⁵.

OTRAS CAUSAS DE FACIES LEONINA

Aunque la LOU es el foco principal debido a su asociación con la ERC, otras condiciones también pueden producir una apariencia facial similar:

- **Displasia Fibrosa (DF):** Particularmente la forma polioestótica (DFP), puede causar un sobrecrecimiento óseo craneofacial que resulta en una apariencia leonina. La DF es un trastorno del desarrollo esquelético en el que el hueso normal es reemplazado por tejido fibroso y hueso trabecular inmaduro. La afectación craneofacial en la DFP que conduce a LO se considera rara.
- **Enfermedad de Paget Ósea:** Esta enfermedad metabólica ósea puede afectar los huesos del cráneo y la cara, provocando agrandamiento y deformidad que a veces se asemeja a la LO. Típicamente afecta a adultos mayores.
- **Otras Condiciones Raras:** Mencionadas con menos frecuencia pero potencialmente asociadas incluyen acromegalia, gigantismo, enfermedad ósea inflamatoria reactiva, anemias hemolíticas crónicas (como talasemia o enfermedad de células falciformes), osteopetrosis maligna infantil y, potencialmente, la Hiperostosis Frontal Interna³.

IMPLICACIONES ETIOLÓGICAS CLAVE

La aparición de LOU representa fundamentalmente una falla en cascada en el manejo de la ERC y sus complicaciones metabólicas. No es simplemente una enfermedad ósea aislada, sino la consecuencia visible y severa de un desequilibrio metabólico sistémico profundo (homeostasis mineral fallida), a menudo

exacerbado por factores conductuales como la falta de adherencia al tratamiento. La disminución de su prevalencia en la era moderna es un testimonio del éxito de los paradigmas actuales de atención de la ERC, que incluyen diálisis más eficiente, quelantes de fosfato, análogos de vitamina D y calcimiméticos. Por lo tanto, la LOU sirve como un indicador de un control subóptimo del TMO-ERC, subrayando la importancia crítica de un manejo médico integrado y la adherencia del paciente.

A pesar de que el HPTS es una condición sistémica que afecta a todo el esqueleto (causando osteodistrofia renal generalizada), la razón precisa de la marcada predilección por los huesos craneofaciales en la LOU sigue siendo enigmática. Esto sugiere que factores locales del hueso, diferencias en la respuesta celular a la PTH en distintos sitios esqueléticos, o incluso una predisposición genética podrían modular los efectos del exceso sistémico de PTH, llevando a la hipertrofia extrema específicamente en la cara y el cráneo. La mención de mutaciones genéticas (GNAS1, FGF23, FGFR3) en algunos pacientes con síndromes severos que incluyen características similares a la LOU (como el Síndrome de Sagliker)⁵, y la sugerencia de que los huesos más jóvenes en remodelación activa podrían ser más susceptibles, apuntan hacia interacciones complejas más allá de los simples niveles elevados de PTH que influyen en el fenotipo específico de la LOU.

PRESENTACIÓN CLÍNICA Y PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD

MANIFESTACIONES CRANEOFACIALES

Hinchazón Facial Progresiva y Deformidad: El sello distintivo es el agrandamiento gradual, a menudo simétrico en la LOU, de los huesos faciales, particularmente el maxilar y la mandíbula. Esto conduce a la característica “facies leonina”. Las características pueden incluir hipertrofia maxilar/mandibular, prominencia frontal (bossing), ensanchamiento de los espacios interdentes y aplanamiento del puente nasal.

Deterioros Funcionales: El sobrecrecimiento óseo invade las estructuras adyacentes, causando una variedad de problemas funcionales⁶:

- **Orales:** Dificultad para masticar (disfagia), difi-

cultad para cerrar la boca, habla arrastrada o dificultosa (disartria), maloclusión dental.

- **Nasales/Vía Aérea:** Obstrucción nasal, dificultades respiratorias y, en casos severos, compromiso de la vía aérea potencialmente mortal.
- **Orbitales:** Protrusión de los globos oculares (exoftalmos), deterioro visual progresivo que puede llevar a la ceguera debido a la compresión del nervio óptico por el hueso hipertrófico.
- **Auditivas:** Pérdida de audición.
- **Dolor:** Puede presentarse dolor facial, a veces debido a la compresión de nervios o a la ulceración de los tejidos blandos suprayacentes.

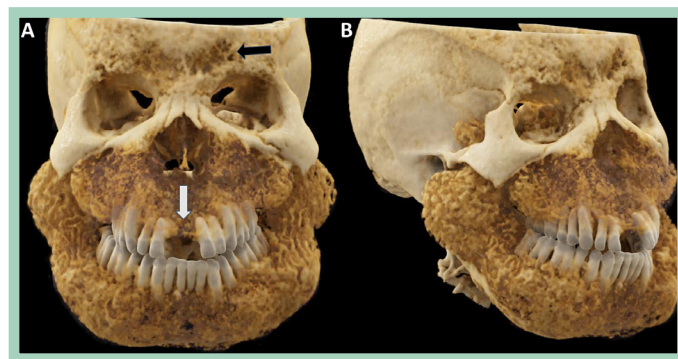


Figura 2. Reconstrucción volumétrica tridimensional por tomografía computarizada (TC) de los huesos faciales. Se observa una marcada y simétrica hipertrofia del maxilar y la mandíbula, hallazgo clásico de la leontiasis ósea urémica. Tomado de: Lakhani DA, Deng F. Uremic Leontiasis Ossea. Radiology. 2024.

Figura 2. Síndrome de Sagliker (Leontiasis Ósea Urémica). Reconstrucción 3D por tomografía computarizada que ilustra el severo sobrecrecimiento óseo craneofacial. Se destaca la prominencia frontal, el marcado ensanchamiento del maxilar y la mandíbula, y la alteración de los rebordes orbitarios que predisponen a la compresión de pares craneales y deterioro visual. Imagen de referencia clínica.

MANIFESTACIONES SISTÉMICAS (PRINCIPALMENTE EN LOU)

Dado que la LOU es una manifestación del HPTS severo y del TMO-ERC, a menudo coexiste con otros signos y síntomas sistémicos:

- Dolor óseo generalizado.
- **Fracturas patológicas:** (fracturas espontáneas o con traumatismo mínimo).
- **Deformidades esqueléticas más allá de la cara:** Pérdida de estatura, cifoescoliosis pronunciada, pectus excavatum o carinatum, deformidades de las extremidades inferiores.
- **Calcificación extraesquelética:** Calcificación de vasos sanguíneos (arterias periféricas, válvulas cardíacas) y tejidos blandos.
- **Otros síntomas relacionados con la ERC/uremia:** Malnutrición, prurito (picazón intensa de la piel).

PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD

La progresión de la Leontiasis Ósea es típicamente lenta e insidiosa, desarrollándose a lo largo de años, especialmente si la causa subyacente (p. ej., HPTS) no se trata eficazmente. Sin embargo, en algunos casos, particularmente después de períodos de tratamiento inadecuado (como acceso deficiente a la diálisis), la progresión puede acelerarse notablemente. En las formas más severas y no tratadas que afectan a todo el cráneo, la progresión puede llevar a la pérdida secuencial de los sentidos (vista, oído) y, finalmente, a la muerte por aumento de la presión intracraneal.

IMPACTO CLÍNICO PROFUNDO

El impacto clínico de la LOU va mucho más allá de la alteración estética. Los déficits funcionales causados por la invasión ósea afectando la respiración, la alimentación, la visión y la audición representan fuentes importantes de morbilidad, disminuyen drásticamente la calidad de vida y pueden ser potencialmente mortales. Las fuentes describen consistentemente problemas funcionales severos: compromiso de la vía aérea, disfagia/disartria, pérdida de visión y pérdida de audición⁴⁻⁶. Estas son consecuencias directas del sobrecrecimiento óseo físico que comprime nervios, vías respiratorias y espacios orbitales/orales. Se mencionan complicaciones potencialmente mortales como la obstrucción de la vía aérea y la posible muerte por presión cerebral. Esto subraya que la LOU no es solo desfigurante, sino una condición gravemente debilitante y peligrosa que requiere atención urgente a sus consecuencias funcionales.

MODALIDADES DE IMAGEN

- **Tomografía Computarizada (TC):** Se considera la modalidad de imagen de elección para el diagnóstico y la evaluación detallada de la LOU. Los hallazgos clave en la LOU incluyen:
 - Agrandamiento/hipertrofia marcada, a menudo simétrica, de los huesos faciales, especialmente el maxilar y la mandíbula.
 - **Tunelización/Canalización Serpiginosa Interna:** Un patrón característico de bandas u anillos ondulados alternantes de hipo e hiperatenuación (áreas líticas y escleróticas) dentro del hueso expandido, que reemplazan las trabéculas normales. Este es un diferenciador clave⁷.
 - Pérdida de la diferenciación corticomedular normal.
 - **Cráneo en “Sal y Pimienta”:** Múltiples pequeñas lesiones líticas difusas en la calvaria sobre un fondo esclerótico o de vidrio deslustrado.

Hallazgos asociados de HPTS: Tumores pardos (lesiones líticas, expansivas, a veces con trabeculación interna), Columna en “Jersey de Rugby” (esclerosis de las placas terminales vertebrales).

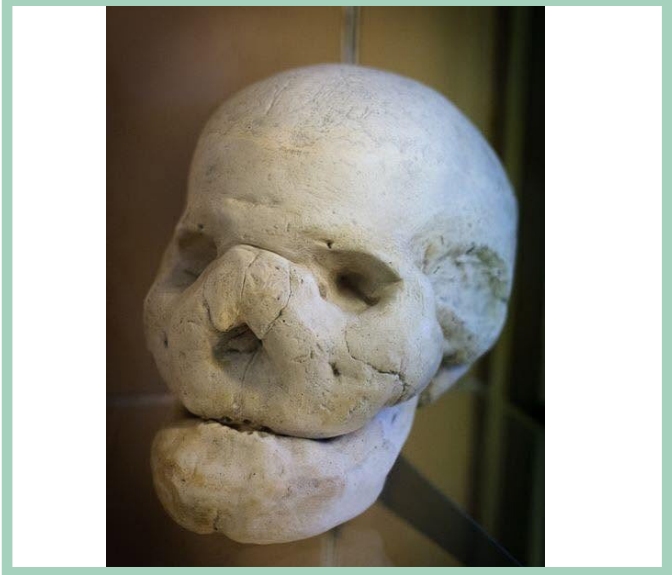
- Puede mostrar obliteración de los senos paranasales y estrechamiento de la faringe/vía aérea.
- **Resonancia Magnética (RM):** Puede utilizarse si los hallazgos de la TC no son concluyentes. Puede mostrar patrones de intensidad de señal baja e intermedia alternantes que se corresponden con las bandas hipo/hiperatenuantes en la TC.
- **Radiografías (Simples, Panorámica):** Pueden mostrar sobrecrecimiento óseo general, adelgazamiento cortical, patrón trabecular grueso, cráneo en “sal y pimienta” y pérdida de la lámina dura alrededor de los dientes (un signo de hiperparatiroidismo). Las vistas scout de la TC también proporcionan una visión general.
- **Medicina Nuclear (Gammagrafía Ósea, Gammagra-**

fía con 99mTc-Sestamibi): La gammagrafía ósea muestra un aumento de la captación del trazador, reflejando el alto recambio óseo. La gammagrafía con Sestamibi (a menudo combinada con ecografía) es vital para la localización preoperatoria de las glándulas paratiroides hiperactivas o adenomas antes de la paratiroidectomía (PTX).

Fotografía anatómica que ilustra la hiperostosis craneofacial severa, particularmente en el maxilar y la mandíbula, característica de las descripciones históricas de la leontiasis ósea Fotografía por Scott Haddow. Colección del Museo de Ceras Anatómicas "Luigi Cattaneo", Instituto de Anatomía Humana, Bolonia.

BIOPSIA ÓSEA

Puede realizarse para ayudar a diferenciar la LOU de otras condiciones como la displasia fibrosa, la enfermedad de Paget o neoplasias malignas, especialmente si el contexto clínico o de imagen es atípico. La histología en la LOU típicamente muestra tejido fibroóseo con hueso entretejido (woven bone), aumento de la actividad osteoblástica y osteoclástica, y fibrosis extensa. La ausencia de células gigantes multinucleadas puede ayudar a distinguir la LOU de tumores de células gigantes o querubismo. Sin embargo, es importante notar que pueden encontrarse células gigantes en los tumores pardos, que son una manifestación del propio HPTS. Por lo tanto, los resultados de la biopsia deben interpretarse siempre en el contexto clínico y radiológico completo.



Condición	Edad Típica de Inicio	Características Clínicas Clave	Hallazgos de Imagen Característicos	Marcadores de Laboratorio Clave (en LOU)
LOU	Variable (asociada a ERC)	Simétrica, asociada a ERC/HPTS severo	Hipertrofia maxilomandibular, Tunelización Serpiginosa, pérdida CMD, cráneo sal/pimienta, tumores pardos	PTH ↑↑↑, ALP ↑↑, PO4 ↑, Ca variable
Displasia Fibrosa (DFP)	Infancia/Adolescencia	A menudo asimétrica, no asociada a ERC, puede ser sindrómica	Expansión ósea, apariencia en "vidrio deslustrado", deformidades (cayado de pastor), a menudo unilateral	PTH normal, ALP puede ↑, Ca/PO4 normal
Enfermedad de Paget	> 40-50 años	A menudo asimétrica, afectación focal o multifocal	Fases lítica, mixta, esclerótica ("lana de algodón"), engrosamiento cortical, deformidades	ALP ↑↑↑, PTH normal, Ca/PO4 normal
Acromegalia	Adulto	Crecimiento gradual, prognatismo, rasgos toscos, asociado a tumor hipofisario	Engrosamiento frontal, prognatismo mandibular, senos agrandados	GH/IGF-1 ↑, PTH normal
Osteopetrosis	Infantil (severa)	Esclerosis ósea generalizada, fallo medular, neuropatías craneales	Huesos densos, escleróticos, obliteración espacio medular, base cráneo engrosada	Variable, puede haber hipocalcemia

Tabla 1: Diagnóstico Diferencial de la Facies Leonina

CONSIDERACIONES DIAGNÓSTICAS ADICIONALES

La combinación de HPTS severo (confirmado por laboratorio) junto con los hallazgos característicos en la TC, en particular el patrón de “tunelización serpiginosa” dentro de los huesos faciales hipertróficos, es altamente sugestiva, y posiblemente patognomónica, de Leontiasis Ósea Urémica⁷. Esta característica de imagen parece ser crucial para distinguir la LOU de otras causas de sobrecrecimiento óseo facial, como la displasia fibrosa (que típicamente muestra una apariencia en “vidrio deslustrado”) o la enfermedad de Paget (con su apariencia en “lana de algodón”).

Un diagnóstico preciso de LOU requiere un enfoque multimodal que integre la historia clínica (especialmente la presencia de ERC/ERET), la evidencia bioquímica de HPTS severo y las imágenes características. Confiar en una sola modalidad puede ser engañoso, ya que las características de imagen a veces pueden superponerse entre diferentes condiciones, y los resultados de la biopsia no siempre son definitivos o específicos. La consistencia entre el cuadro clínico, las anomalías de laboratorio (HPTS) y los patrones específicos de imagen (tunelización en TC) es lo que solidifica el diagnóstico.

ENFOQUES TERAPÉUTICOS Y MANEJO

OBJETIVO PRIMARIO: MANEJO DE LA CAUSA SUBYACENTE (HPTS EN LOU)

El pilar del tratamiento de la LOU es controlar el hiperparatiroidismo secundario severo que impulsa los cambios óseos. Prevención: El manejo médico estricto del TMO-ERC desde las etapas tempranas de la enfermedad renal es fundamental para prevenir el desarrollo de LOU⁸. Esto implica una adherencia rigurosa a la diálisis prescrita, restricción de fosfato en la dieta, uso adecuado de quelantes de fosfato, terapia optimizada con vitamina D (o sus análogos) y, en casos apropiados, el uso de calcimiméticos.

TERAPIA MÉDICA PARA EL HPTS

Antes de considerar la cirugía, se intenta el manejo médico intensivo:

- **Quelantes de Fosfato:** Para controlar la hiperfosfatemia, un estímulo clave para la secreción de

PTH.

- **Análogos de Vitamina D:** Para suprimir la producción de PTH y ayudar a manejar los niveles de calcio.
- **Calcimiméticos (p. ej., Cinacalcet):** Estos fármacos aumentan la sensibilidad de los receptores sensores de calcio en las glándulas paratiroides al calcio extracelular, lo que reduce la secreción de PTH. Sin embargo, su eficacia puede ser limitada en casos de hiperparatiroidismo muy avanzado o terciario (autónomo).

INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA: PARATIROIDECTOMÍA (PTX)

- **Indicaciones:** La PTX se considera el tratamiento definitivo para el HPTS severo y refractario que no responde a la terapia médica máxima, especialmente cuando se asocia con complicaciones graves como LOU, dolor óseo incapacitante, fracturas patológicas recurrentes o calcificación extraesquelética progresiva^{8,9}.
- **Técnicas:** La paratiroidectomía total (extirpación de todas las glándulas paratiroides identificadas) combinada frecuentemente con autotrasplante (PTX+AT) de una pequeña porción de tejido paratiroideo (generalmente en el antebrazo no dominante) es una técnica común. El autotrasplante tiene como objetivo prevenir el hipoparatiroidismo permanente mientras se controla el HPTS. La PTX subtotal (dejando una porción de una glándula) es otra opción quirúrgica.
- **Resultados:** La PTX reduce eficazmente los niveles de PTH y puede detener la progresión de la remodelación ósea en la LOU. Puede aliviar síntomas como el dolor óseo y puede conducir a la estabilización o incluso a una leve mejoría en la apariencia facial. Sin embargo, es importante destacar que la PTX rara vez conduce a una regresión significativa de las deformidades craneofaciales severas ya establecidas.

COMPLICACIONES:

- **Síndrome del Hueso Hambriento (SHH):** Es una complicación frecuente y esperada después de la PTX en pacientes con HPTS severo y alto recambio óseo preoperatorio. Se caracteriza

por una rápida captación de calcio y fosfato por el esqueleto (ahora liberado del estímulo constante de la PTH), lo que provoca hipocalcemia e hipofosfatemia profundas y prolongadas. Requiere una monitorización estrecha y un manejo agresivo con suplementos de calcio y vitamina D activa⁹.

- **Otras complicaciones quirúrgicas:** Hemorragia, infección, lesión del nervio laríngeo recurrente.
- **Hipoparatiroidismo permanente:** (si el autotrasplante falla o se reseca demasiado tejido) o hiperparatiroidismo recurrente/persistente (si el tejido autotrasplantado se vuelve hiperplásico o si se omitieron glándulas durante la cirugía inicial).

MANEJO DE LAS DEFORMIDADES FACIALES RESIDUALES

Cirugía de Contorneado/Reconstrucción: Puede considerarse para mejorar la estética o aliviar impedimentos funcionales persistentes (p. ej., obstrucción de la vía aérea, maloclusión severa) después de que la PTX haya controlado con éxito el HPTS. Sin embargo, este tipo de cirugía maxilofacial es compleja y su indicación puede ser controvertida. La recurrencia de la deformidad es posible si el HPTS subyacente no se controla adecuadamente a largo plazo.

MANEJO DE LA LO NO URÉMICA (P. EJ., RELACIONADA CON DF)

El manejo difiere según la causa:

- **Conservador:** Manejo del dolor con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), uso de bisfosfonatos (como el zoledronato) para reducir el recambio óseo y potencialmente estabilizar el tamaño de las lesiones.
- **Quirúrgico:** Intervención para corregir déficits funcionales, preocupaciones cosméticas significativas o complicaciones como fracturas o compresión nerviosa.

IMPORTANCIA DEL CUIDADO MULTIDISCIPLINARIO Y LA ADHERENCIA

El manejo óptimo de los pacientes con LOU requiere una estrecha colaboración entre nefrólogos, endocrinólogos, cirujanos (de paratiroides y maxilofaciales), radiólogos, dentistas y dietistas. La educación del paciente y el refuerzo constante de la importancia de la adherencia a la terapia médica y las modificaciones del estilo de vida son cruciales para el éxito a largo

plazo y la prevención de la progresión o recurrencia.

PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS CLAVE

Si bien la paratiroidectomía aborda eficazmente el motor hormonal (PTH) de la LOU, su impacto en las deformidades óseas físicas ya establecidas es limitado, ofreciendo principalmente estabilización en lugar de reversión. Esto subraya la importancia primordial de la prevención a través de un manejo temprano y consistente del TMO-ERC, ya que revertir una LOU severa es extremadamente desafiante. La cirugía facial reconstructiva es una consideración separada y posterior.

El alto riesgo del “Síndrome del Hueso Hambriento” post-paratiroidectomía en pacientes con LOU refleja el estado extremo de recambio óseo antes de la cirugía. La eliminación súbita del estímulo de la PTH conduce a una formación ósea no contrarrestada y a una ávida captación de minerales por parte del esqueleto. Dada la severidad del HPTS y la enfermedad ósea preoperatoria en la LOU, el SHH no es solo una posible complicación, sino una respuesta fisiológica esperada en esta población específica de pacientes, que requiere estrategias de manejo proactivas con monitorización y reemplazo de calcio y vitamina D.

PRONÓSTICO Y PERSPECTIVA A LARGO PLAZO

FACTORES QUE INFLUYEN EN EL PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con Leontiasis Ósea, especialmente LOU, depende de varios factores:

- **Diagnóstico y Tratamiento Tempranos:** Un manejo oportuno y eficaz del HPTS subyacente mejora significativamente el pronóstico. La detección temprana de las características de la LOU es esencial para prevenir la progresión a una desfiguración severa.
- **Severidad en la Presentación:** La enfermedad avanzada con deformidades graves y complicaciones funcionales conlleva un peor pronóstico.
- **Cumplimiento del Paciente:** La falta de adherencia al tratamiento (diálisis, medicamentos, dieta) empeora drásticamente los resultados y el

pronóstico.

- **Condiciones Comórbidas:** La presencia de otros problemas de salud significativos (p. ej., malnutrición, enfermedad cardiovascular avanzada, infecciones crónicas como la hepatitis C) puede complicar el tratamiento, aumentar los riesgos quirúrgicos y afectar negativamente el pronóstico general.

RESULTADOS CON TRATAMIENTO

Con una paratiroidectomía exitosa, los cambios faciales pueden estabilizarse y, en algunos casos, puede ocurrir una leve mejoría cosmética o funcional. Sin embargo, como se mencionó, la regresión significativa de las deformidades severas es infrecuente. El pronóstico con respecto al control del HPTS y los síntomas asociados (como el dolor óseo) es generalmente favorable con el tratamiento adecuado.

RIESGOS Y COMPLICACIONES DE LA ENFERMEDAD NO TRATADA/AVANZADA

La LOU no tratada o avanzada puede llevar a un deterioro funcional progresivo y complicaciones graves:

- Pérdida de la visión (ceguera), pérdida de la audición (sordera), disfagia y disartria severas, obstrucción de la vía aérea.
- Complicaciones potencialmente mortales: Compromiso agudo de la vía aérea, neuropatía craneal compresiva, y potencialmente muerte por aumento de la presión intracraneal o por complicaciones relacionadas con la uremia severa y las comorbilidades.

PERSPECTIVA A LARGO PLAZO

La perspectiva a largo plazo depende en gran medida del éxito en el control sostenido del TMO-ERC, el manejo de las comorbilidades y la adherencia continua del paciente al tratamiento. Incluso con un tratamiento exitoso del HPTS, los pacientes pueden vivir con deformidades faciales residuales y las consecuencias a largo plazo del HPTS severo y prolongado, como la calcificación vascular acelerada.

ESPECTRO PRONÓSTICO

El pronóstico en la LOU representa un espectro determinado en gran medida por el momento y la eficacia de la intervención contra el HPTS. Varía desde favorable, si se logra un manejo temprano y agresivo del TMO-ERC, hasta pobre, en casos de diagnóstico tardío, falta de adherencia crónica o comorbilidades significativas que impiden o complican el tratamiento. En estos últimos escenarios, el tratamiento puede, en el mejor de los casos, ofrecer estabilización, pero no puede revertir el daño severo ya establecido. La ventana de oportunidad para la intervención impacta significativamente el resultado, cambiando el pronóstico de potencialmente bueno a pobre a medida que la enfermedad progresa sin control.

INTEGRACIÓN DE LITERATURA HISTÓRICA Y ACTUAL

Para obtener una comprensión completa de la Leontiasis Ósea, especialmente la LOU, es valioso consultar tanto la literatura histórica como la investigación contemporánea. Las revisiones fundamentales, como la de Evans de 1953³, proporcionan un contexto esencial sobre cómo se describía y entendía la condición antes de los tratamientos modernos para la ERC y el HPTS. La literatura actual detalla la presentación, el diagnóstico (con énfasis en la TC) y el manejo (incluyendo calcimiméticos y técnicas de PTX) en la era de la atención nefrológica avanzada. La prevalencia, e incluso algunas características de la presentación, pueden diferir entre estas épocas debido a los cambios drásticos en el manejo de la ERC. Integrar las perspectivas de ambas épocas ofrece una comprensión más completa y matizada de la LO/LOU.

CONCLUSIÓN

La Leontiasis Ósea es un término descriptivo para el sobrecrecimiento óseo craneofacial severo, siendo la Leontiasis Ósea Urémica (LOU) su forma más relevante en el contexto de la enfermedad renal crónica. La LOU es una manifestación extrema del hiperparatiroidismo secundario (HPTS) no controlado, resultante de la compleja cascada del trastorno mineral y óseo asociado a la ERC. Su presentación clínica es impactante, con deformidad facial progresiva ("cara de león") y graves consecuencias funcionales que afectan la respiración, la alimentación, la visión y la audición.

El diagnóstico se basa en la combinación de la his-

toria clínica (ERC/ERET), marcadores de laboratorio de HPTS severo (PTH y fosfatasa alcalina muy elevadas, hiperfosfatemia) y hallazgos característicos en la tomografía computarizada, destacando la hipertrofia maxilomandibular y el patrón de “tunelización serpiginosa” interna. El tratamiento fundamental de la LOU es la paratiroidectomía para controlar el HPTS subyacente, lo cual puede detener la progresión y aliviar algunos síntomas, aunque rara vez revierte las deformidades óseas severas establecidas.

El manejo postoperatorio del Síndrome del Hueso Hambriento es crítico⁹. El pronóstico es variable y depende críticamente del diagnóstico temprano, la intervención eficaz contra el HPTS, la adherencia del paciente y la presencia de comorbilidades. La LOU avanzada o en pacientes no adherentes conlleva un pronóstico pobre, con riesgo de complicaciones graves y potencialmente mortales.

Es crucial destacar que la LOU es, en gran medida, una condición prevenible. La optimización temprana y continua del manejo del TMO-ERC en pacientes con enfermedad renal, incluyendo el control del fosfato, el calcio, la vitamina D y la PTH, junto con el apoyo a la adherencia del paciente, ha reducido drásticamente su incidencia⁸. Esto representa un éxito significativo de la atención nefrológica moderna.

Aunque se ha avanzado mucho, persisten incógnitas, como los factores exactos que determinan la predilección craneofacial de la LOU. La investigación continua y un enfoque de atención multidisciplinario siguen siendo esenciales para manejar a los pacientes afectados y para seguir mejorando las estrategias de prevención y tratamiento del TMO-ERC. La educación del paciente y el apoyo para la adherencia son componentes indispensables de este esfuerzo.

REFERENCIAS:

1. Virchow, R. (1864). Die krankhaften Geschwülste (Vol. 2). Berlín: August Hirschwald.

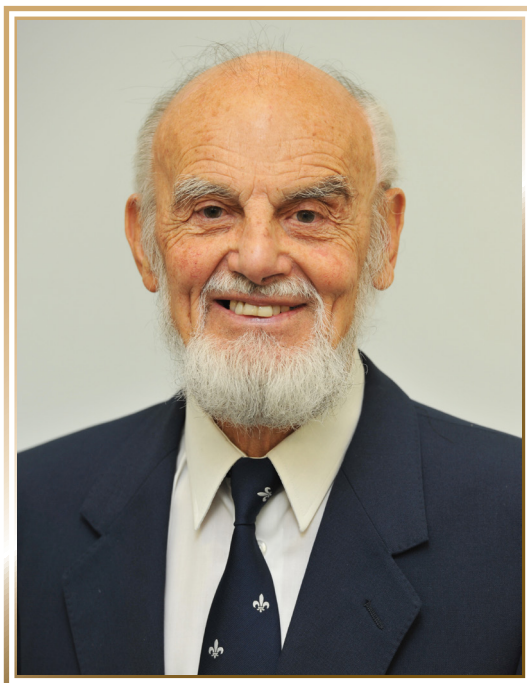
2. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2006;69(11):1945-53.
3. Zafirova-Ivanovska B, Bogdanovska-Todorovska M, Grcevska L, et al. Fatal uremic leontiasis ossea in long-lasting uncontrolled hyperparathyroidism: a case report. *Hippokratia.* 2015;19(3):266-267.
4. Sagliker Y, Balal M, Sagliker Ozkaynak P, Paydas S, Sagliker C, Sabit Sagliker H, et al. Sagliker syndrome: uglifying human face appearance in late and severe secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Semin Nephrol.* 2004 Sep;24(5):449-55. doi: 10.1016/j.semnephrol.2004.06.021.
5. Chen X, Shirwany AT, Yao Q, et al. Clinical status of Sagliker syndrome: a case report and literature review. *Ren Fail.* 2014;36(5):800-3.
6. Sabanis N, Paschou E, Drylli A, Papanikolaou P, Zagkotsis G. Uremic Leontiasis Ossea: Theoretical Concepts and Practical Considerations. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2022;33(5):702-715.
7. Chang JI, Som PM, Lawson W. Unique imaging findings in the facial bones of renal osteodystrophy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007;28(4):608-9.
8. Yang, G., Zhang, B., Zha, XM. et al. Total parathyroidectomy with autotransplantation for a rare disease derived from uremic secondary hyperparathyroidism, the uremic leontiasis ossea. *Osteoporos Int* 25, 1115–1121 (2014). <https://doi.org/10.1007/s00198-013-2488-1>
9. Ho LY, Wong PN, Sin AW, et al. Risk factors and clinical course of hungry bone syndrome after total parathyroidectomy in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):12.



BIOGRAFÍA

PETER HERBERT BEIGHTON

(1934 – 2023)



Fotografía: Michael Hammond / Wikimedia Commons (CC BY-SA 4.0).

El Dr. Peter Beighton fue un genetista clínico, médico militar e historiador británico-sudafricano que revolucionó el estudio de las enfermedades genéticas del esqueleto y el tejido conectivo. Su impacto se extiende desde la creación de herramientas de diagnóstico mundiales hasta el establecimiento de la genética humana moderna en el continente africano.

PRIMEROS AÑOS, MEDICINA Y ESPÍRITU EXPEDICIONARIO.

Peter Beighton nació en Bolton, Lancashire (Inglaterra), en 1934. Tras educarse en la escuela de medicina del St Mary's Hospital de la Universidad de Londres y graduarse en 1957, combinó su vocación médica con un fuerte sentido del deber y la aventura. Se unió al Regimiento de Paracaidistas del ejército británico (obteniendo sus alas de paracaidista en 1960) y sirvió como oficial médico. Durante la Crisis del Congo a principios de la década de 1960, se ofreció como voluntario para asistir a las fuerzas de la ONU y sirvió en el Hospital Militar de Accra. Sus posteriores expediciones médicas en lugares como el desier-

to del Sahara forjaron su fascinación por el estudio de rasgos genéticos en poblaciones específicas.

Liderazgo en Sudáfrica y la Genética Médica
El punto de inflexión en su carrera ocurrió en mayo de 1972, cuando se mudó a Sudáfrica y fue nombrado el primer Profesor de Genética Humana en la Universidad de Ciudad del Cabo (UCT). Bajo su liderazgo hasta su retiro en 1999, el departamento se convirtió en un referente internacional. Beighton fue pionero en establecer biorrepositorios de ADN, bases de datos computarizadas y redes de asesoramiento para familias con enfermedades hereditarias.

APORTES A LOS TRASTORNOS ÓSEOS Y LA ESCALA DE BEIGHTON.

El interés central de Beighton radicó en los trastornos esqueléticos hereditarios, las displasias óseas y la ortopedia genética. Publicó extensamente sobre displasias óseas esclerosantes y la arquitectura del colágeno, lo cual es fundamental para el estudio de enfermedades metabólicas y estructurales del hueso.

En 1973, para facilitar el diagnóstico del Síndrome de Ehlers-Danlos y la hiperlaxitud articular, modificó un sistema previo creado por Carter y Wilkinson. El resultado fue la Escala de Beighton (Beighton Score), un sistema epidemiológico y clínico de 9 puntos que hoy en día sigue siendo el estándar médico global para medir la hiperlaxitud generalizada de las articulaciones.

EL HISTORIADOR Y SU LEGADO LITERARIO.

Beighton tenía una profunda vocación por la historia médica, lo que lo llevó a obtener una Maestría en Filosofía de la Historia en 1999. En colaboración con su esposa Greta (quien inicialmente fue su asistente de investigación), escribió obras fundamentales como *The Man Behind the Syndrome* (1986), un esfuerzo histórico invaluable por rescatar las biografías y los contextos de los médicos que descubrieron y dieron nombre a síndromes genéticos famosos.

A lo largo de su vida, escribió 12 libros y más de 400 artículos médicos. En reconocimiento a los logros de toda una vida en la investigación de trastornos hereditarios del esqueleto, el gobierno sudafricano le otorgó la Orden de Mapungubwe (Bronce) en 2002. También recibió la medalla de oro de la Asociación Ortopédica Británica y múltiples membresías de honor. Peter Beighton falleció en Ciudad del Cabo el 14 de junio de 2023, poco antes de cumplir 89 años, dejando un legado inspirador para las futuras generaciones de genetistas.

Para comprender mejor su aporte clínico más universal y práctico, a continuación he generado una herramienta interactiva que simula la evaluación de la Escala de Beighton, la cual ideó en 1973 y que sigue utilizándose en consultorios de todo el mundo.

LA ESCALA DE BEIGHTON PARA LA HIPERLAXITUD ARTICULAR

Puntuación total de 9 puntos / Calculado sobre un máximo de 9 puntos



REFERENCIA

1. Beighton P. Curriculum vitae and publications.

2. Beighton P, Beighton G. *The Man Behind the Syndrome*. Londres: Springer-Verlag;

3. Wikipedia. Peter Beighton [Internet]. [citado el 15 de mayo de 2026]. Disponible en: https://en.wikipedia.org/wiki/Peter_Beighton

4. Bisset M. OBITUARY: Professor Peter Herbert Beighton. *South African Military History Society Journal* [Internet]. [citado el 15 de mayo de 2026];19(6). Disponible en: <http://samilitaryhistory.org/jnl2/vol196pb.html>

-
5. Malek S, Baird A, Stephens J, Beighton P. The Beighton Score as a measure of generalised joint hypermobility. *Rheumatol Int.* 2021;41(10):1707-1714. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8390395/>
 6. Foot Health Clinic. Beighton Hypermobility Score Brisbane [Internet]. [citado el 15 de mayo de 2026]. Disponible en: <https://www.foothealthclinic.com.au/beighton-hypermobility-score/>
 7. Ramesar R. Inherited retinal disorders in South Africa and the clinical impact of evolving technologies: how human genetics came to SA. *SAMJ* [Internet]. 2016 [citado el 15 de mayo de 2026];106(6). Disponible en: <https://journals.co.za/doi/pdf/10.7196/SAMJ.2016.v106i6.10988>

¿QUIÉN ES EL DR. PAGET, BARÓN SIR JAMES PAGET, EN LA HISTORIA DE LA MEDICINA?

*Dr. Alonso Cortina*¹

INTRODUCCIÓN

ANTECEDENTES: FAMILIARES, DE LUGAR E HISTÓRICOS

- Padres, hermanos, papel del hermano mayor (también médico). Mencionar a su abuelo. Trabajo con el hermano mayor (clasificación de la flora de su pueblo natal, Yarmouth).
- **ANTECEDENTES** históricos concernientes a Inglaterra respecto de la medicina, la cultura, la industria y el desarrollo.
- **INGRESO** de Paget al Hospital San Bartholomew, que no a la Universidad. 3.1. Colector en el museo de patología. 3.2. Cirujano, graduación; carrera profesional.
- **ADQUIERE relevancia profesional:** presidente del College of Doctors; presidente del Congreso de Medicina (mencionar el año).
- **RELACIÓN** entre Paget y Darwin.
- **PAGET Y LA VIVISECCIÓN.**
- **PAGET Y SU HIJO.**
- **PAGET EN LA POSTERIDAD:** Hospital con su nombre; papel de su hijo.

INTRODUCCIÓN

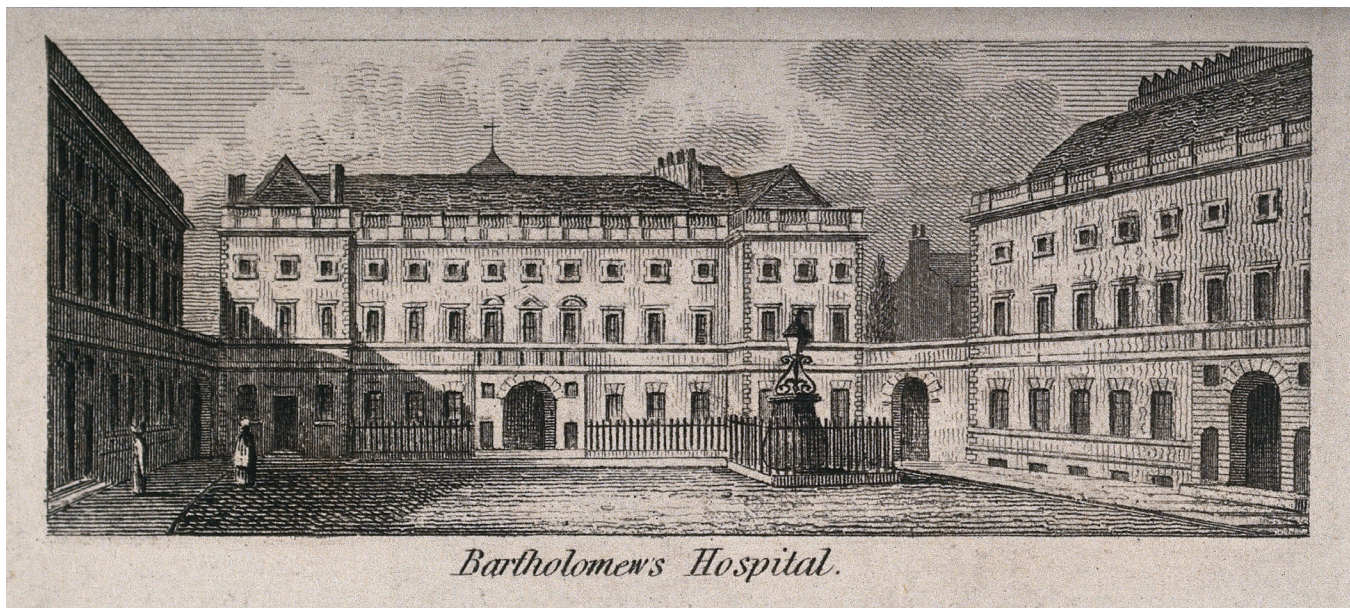
Si bien el objetivo principal de este libro es dar a conocer en profundidad la osteítis deformante (OD), tal vez más conocida por su epónimo enfermedad de Paget (EP), este capítulo tiene el propósito de resaltar algunos aspectos de la vida y la obra del médico cuyo apellido nomina esta patología ósea, pero que

además tuvo la primacía, o al menos preponderante participación, en la descripción de otras enfermedades. Sin embargo, entre otros aspectos, también se mencionan algunas participaciones del Dr. Paget en asuntos relacionados con el devenir de la medicina, incluidos aspectos académicos y sociológicos. Lo que podríamos decir “el hombre detrás de un epónimo”.

En efecto, ocurrieron durante su vida hechos o procesos científicos, políticos y sociales trascendentales en la historia de la humanidad, de cuyos antecedentes históricos también hacemos, al menos, tangencial referencia.

1.2 Desde el punto de vista científico, por ejemplo, fue testigo del desarrollo del microscopio, cuyos albores incluyen a Galileo Galilei y pasan por: Zacarías Janssen (1583-1638), un neerlandés fabricante de lentes; Johannes Kepler (1571-1630), astrónomo y matemático alemán, figura trascendental en la llamada Revolución Científica; Robert Hooke y Hans Lipperhey. Sin duda alguna, el microscopio es uno de los instrumentos a la vanguardia del desarrollo de la ciencia, especialmente en el área biológica, cuya consolidación histórica y trascendente se logró con el aporte de Anton van Leeuwenhoek (1632-1723), un negociante de telas neerlandés, cuyo entretenimiento consistía en tallar lentes y lupas con los cuales observaba la calidad de los hilos que utilizaba para fabricar las telas. ¡Un diletante comerciante devenido en el mejor investigador aficionado!

¹ Especialista en Medicina Interna, Reumatología



St Bartholomew's Hospital, London: the courtyard. Engraving by J. Greig.

Date: 12 March 1752 Reference: 21713i

Leeuwenhoek, en efecto, descubrió en una gota de agua (año 1677) la presencia de objetos muy pequeños, algunos con movimiento, tan imposibles de ver a simple vista que los llamó “animálculos”, nominados con el paso del tiempo como bacterias y protozoos, entre otros. ¡Hasta su propio semen fue objeto de observación microscópica y también contenía animálculos: los espermatozoides!

En ese orden de ideas, es pertinente mencionar que este hombre, pequeño comerciante en telas, se había atrevido a comunicar sus observaciones nada menos que a la sociedad científica más importante y reconocida en Europa de la época: la London Royal Society, las primeras de ellas recibidas con frialdad y escepticismo. ¡Cuánta osadía de alguien no científico! Sin embargo, un médico amigo de él, también holandés, Regnier de Graaf, miembro de la Royal Society, abogó por él, siendo finalmente sujeto de atención y aprobación. Tanto fue así, que le admitieron como miembro de la Real Sociedad, pese a que no hablaba inglés. Hoy por hoy, a Anton van Leeuwenhoek se le considera el padre de la microbiología.

Por otra parte, otra consecuencia del desarrollo que venía incrementándose desde la llamada Revolución Industrial (R.I.), originada en Inglaterra desde 1760 y concluida en 1840, fue la máquina de vapor,

resultado de la explotación del carbón y el hierro, lo que dio origen al ferrocarril, que a su vez significó el camino a la consolidación de Inglaterra como un imperio. Fue un proceso en el que hubo desarrollo en diversos campos, a saber: científico, militar, astronómico y, por supuesto, también en la medicina.

En efecto, durante los primeros decenios de la Revolución Industrial, todavía con la navegación a vela, se produjo un hecho trascendental en la historia de la medicina, siendo protagonista un médico del Reino Unido de Gran Bretaña, el Dr. James Lind, de origen escocés. Él logró demostrar que con la administración de cítricos en la dieta de los marineros durante sus viajes y travesías navales se impide la aparición del escorbuto, enfermedad que solía diezmar la tripulación de todas las embarcaciones. La estrategia que utilizó fue dividir en dos grupos a una parte de los tripulantes: a un grupo le suministró la dieta habitual a bordo durante la navegación y al otro una dieta similar, pero con adición de cítricos. Al final de tres meses de navegación, ninguno de los que recibió limones o naranjas estaba afectado. Es así como se considera al Dr. Lind como padre de la medicina naval y pionero del ensayo clínico.

No se podría omitir, así fuese solo como mera men-

ción, la famosa expedición del capitán James Cook, experimentado marino, reconocido también como etnógrafo y geógrafo, en la cual participaron científicos como el astrónomo Charles Green, biólogos botánicos como Daniel Solander, entre otros. Esta expedición, que duró poco más de tres años, propició el inicio de la expansión del Reino Unido allende sus fronteras marítimas.

Ciertamente, tras haber superado el problema que planteaba el escorbuto para la navegación marítima por tiempo prolongado gracias a la investigación del Dr. Lind, además de la gente de la ciencia, el Endeavour estuvo listo para emprender su misión: la llamada expedición científica al océano Pacífico para estudiar el fenómeno astronómico conocido como el tránsito de Venus. Sin embargo, tenía a bordo, además de los científicos, a marineros militares de la Armada Real (Royal Navy). ¡No solo tripulación civil!

Al respecto, no resulta difícil comprender el porqué de esa especial y particular mixtura: civiles y militares. Lo cierto es que, gracias a esa expedición, conocida también como el primer viaje del capitán Cook, Inglaterra descubrió y conquistó territorios inimaginados hasta ese momento, entre ellos Australia.

Entonces, al Dr. Paget, lograda ya la consolidación del gigantesco rol del microscopio en el desarrollo de la ciencia, también le cupo en suerte ser testigo del incremento de la teoría celular, desarrollada en la segunda mitad del s. XIX, misma que condujo a la solidez de la biología respecto de la concepción integral de la célula como la unidad representativa de la vida; también estuvo inmerso, de alguna manera, en el desarrollo de la bacteriología, la patología y, además, el de la anestesiología y la cirugía, entre otras ramas del árbol de la ciencia.

1.3 La contribución del Dr. Sir James Paget al desarrollo de la medicina, sin duda admirable y no fácilmente mensurable, es tal que, tras analizar sus diversas aportaciones —de suyo trascendentales no solo para la historia de la medicina, sino de la humanidad misma—, deja en quien las estudia con detenimiento una sensación de satisfacción, al tiempo que genera sentimientos de admiración y gratitud.

Su denodado e incansable interés por el estudio y el trabajo investigativo, aunado a un pensamien-

to crítico que desde muy temprano emprendió, lo condujeron a posiciones de liderazgo académico y científico. No en vano, se le reconoce como autor de la primera descripción de, al menos, diez enfermedades o alteraciones patológicas [1,2].

Hay una coincidencia en la formación de los galeños James Lind y James Paget: ambos recibieron su entrenamiento inicial en la carrera hacia la obtención de la licencia para ejercer como cirujano a partir de la condición de aprendiz. En efecto, ambos fueron, respectivamente, aprendices de otros que tal vez también habían aprendido de similar manera. ¡No en una universidad! Tal solía ser la usanza para la época.

En el caso del Dr. Lind, fue un reconocido cirujano escocés, el Dr. George Langlands, miembro del Colegio Real de Cirujanos de Edimburgo, y en el del Dr. Paget, como veremos más adelante, el Dr. Costerton, un boticario [3].

Y, para concluir, en ese mismo orden de ideas, otro gigante de la historia de la medicina, entrenado inicialmente por un boticario, fue Thomas Hodgkin, también patólogo devenido en epidemiólogo y líder social, quien de manera indirecta, sin intención alguna —desde la otra orilla, podríamos afirmar— se habría convertido en una especie de “factor referencial” científico-social. Se le considera pionero de la medicina preventiva.

Por otra parte, otro hecho del cual fue testigo y también, de alguna manera, protagonista el Dr. Paget fue el abandono del empleo a ultranza, con fines terapéuticos, de antiquísimos métodos como las purgas y las sangrías, que eran usados hasta en procesos infecciosos como neumonía, amigdalitis o infecciones severas de piel, entre otras. Ante estos métodos, James Paget se mostró siempre escéptico o francamente en contra. En efecto, afirmó: “no tengo, no hay evidencia, de que las sangrías indiscriminadamente aplicadas tengan eficacia terapéutica”. Sin duda, un antecedente de la actualmente llamada Medicina Basada en la Evidencia.

La histórica Revolución Industrial (R.I.) ocurrida en Inglaterra, antes aludida, trajo consigo la necesidad de que médicos, hospitales y la salud pública propondieran por organizarse y actuar en consecuencia. En efecto, se suscitaron cambios de orden social y económico cada vez más notables a medida que el siglo XIX avanzaba tras recibir el legado de la segunda mitad del s. XVIII. Es así como la R.I. dio origen

a la rápida y múltiple construcción de fábricas, como también al crecimiento, tanto demográfico como en extensión territorial, de las ciudades; empero, paradójicamente, también originó hacinamiento poblacional con sus consabidas consecuencias respecto de la convivencia social y la salud pública.

Entre tanto, al joven Dr. Paget su condición de patólogo, devenida después en cirujano general, amén de su sentido lógico-crítico, acorde con el pensamiento filosófico-científico de la época, le estimularon el interés por la investigación y la búsqueda de la causa de los hechos, trastornos o “fenómenos” que le tocaba analizar o dilucidar en sus escenarios de actividad profesional y científica: anfiteatro, sala de anatomía o disecciones, museo de patología y quirófanos, además de la práctica clínica.

Es así como, además de la enfermedad ósea de Paget, fue uno de los primeros, si no el primero, en describir otras enfermedades o procesos patológicos, algunos de los cuales también denominados por su epónimo, como son:

7. **Absceso de Paget:** que es aquel absceso óseo que recidiva en el mismo sitio en donde antes había aparecido por primera vez.
8. **Enfermedad de Paget del seno:** neoplasia maligna intraductal de la mama que compromete la piel alrededor del pezón.
9. **Enfermedad de Paget extramamaria:** de baja frecuencia, también maligna, que puede presentarse en vulva o región anal, con aspecto eccematoide.
10. **Enfermedad de Paget del pene (carcinoma escamoso) o del escroto:** más rara aún, pero también de aspecto eccematoide y características histológicas similares a la de la vulva.
11. Fue el primero, siendo aún muy joven, en descubrir el parásito *Trichinella spiralis*, nematodo con capacidad de infectar el músculo estriado.
12. Fue uno de los primeros, si no el primero, en asignar etiología isquémica a los llamados cuerpos libres intraarticulares (*loose bodies*), en vez de causa inflamatoria [4].
13. El primero en describir el síndrome del túnel del carpo [1].
14. Junto con Leopold Schrötter Ritter von Kristelli, laringólogo y neumólogo clínico de nacionalidad austriaca, más conocido como Leopold von Schroetter, describió la trombosis de la vena subclavia en su sitio de unión con la vena

axilar, generalmente asociada al síndrome del opérculo torácico. Se conoce con el nombre de síndrome de Paget-Schroetter.

Además, es gestor o pionero proponente de otros hechos o acontecimientos directamente relacionados con su actividad profesional como médico o como docente, entre los cuales cabe mencionar:

- Primero en priorizar la resección del tumor, en vez de la amputación del miembro correspondiente, en casos de sarcoma meloide. Hasta ese momento la única conducta posible consistía en la amputación de la extremidad correspondiente.
- Pionero en proponer y utilizar “camas de agua para pacientes con escaras por encamamiento prolongado”.
- Defendió y propició el hecho de que las mujeres pudieran estudiar y ejercer la medicina, que hasta entonces era solo una profesión para varones. En efecto, el Dr. Paget tuvo como discípula, en calidad de posgraduada, a Elizabeth Blackwell, la primera mujer graduada como médica, cuyos estudios, pese a haber nacido en Inglaterra, los hizo en EE. UU. con ciudadanía estadounidense por adopción, a donde tuvo que emigrar por decisión de su padre debido a circunstancias adversas de índole diversa, entre ellas económicas, religiosas y sociales en el verano de 1832.
- Su influencia como médico, como investigador y como padre ejemplar fue tal que su hijo, también médico, Stephen Paget, patólogo como su padre, le heredó el amor por el estudio y el espíritu investigativo, lo que le permitió trascender alcanzando reconocimiento y fama con la teoría de la “semilla y el sustrato de la metástasis” [5].

Con la madurez consolidada y motivado por la experiencia que tuvo respecto del descubrimiento de la *Trichinella spiralis* como curador del anfiteatro de patología, luchó incansablemente para lograr la prohibición de la venta de carne de cerdo cruda. (Mencionar a Richard Owen).

En términos generales, el Dr. James Paget, posteriormente exaltado con los títulos de caballero y, además, barón, fue uno de los más destacados médicos de la llamada era victoriana en Inglaterra y, en

general, todo el Reino Unido, tanto fue así que hizo parte del equipo médico-quirúrgico de la reina Victoria para su personal atención y cuidados médicos.

NOTA: he de incluir la discordia entre Richard Owen y Charles Darwin

ANTECEDENTES FAMILIARES:

El apellido Paget es un vocablo neutro de origen inglés que significa “Little Page”; es un diminutivo del sustantivo “page” que connota la condición de “asistente”, específicamente un hombre o un niño. El origen inmediato es del francés antiguo, con el significado de “asistente personal en la casa del noble”. Su teleológico origen deriva del griego paidion, que significa niño. En el registro parroquial de Yarmouth aparece con una continuidad de muy larga data.

El padre del Dr. James Paget, Samuel Paget, obtuvo la mayor parte de su educación como autodidacta. Trabajó como empleado de un comerciante local a la edad de 15 años en Great Yarmouth, población costera ubicada al este de Inglaterra. Sin embargo, como bien dijera posteriormente, muchos años después, Albert Einstein, “la mente es como un paracaídas, solo funciona si se abre”, el joven Paget, ante una súbita circunstancia adversa, inesperada y fatal para su patrón —nada menos que la muerte— fue premiado por el Almirantazgo al adjudicarle a él el contrato, sumamente lucrativo, para suministrar provisiones a los barcos de la Flota del Mar del Norte cuando estuvieren en Yarmouth. Sin duda, para Samuel Paget, aún sin alcanzar la mayoría de edad, que se obtenía a los 21 años, aquello fue una circunstancial oportunidad que muy bien supo aprovechar.

En efecto, como narra una de las biógrafas del Dr. James Paget, ese intrépido joven que habría de ser su padre, tras un viaje de 21 horas llegó a Londres por primera vez en su vida con el propósito de que le fuese asignado a él el contrato que dejaba acéfalo su finado patrón.

Obviamente, al llegar a Londres, el joven soñador y aspirante a empresario se sintió un tanto turbado y con miedo. ¡Nunca había visto tanta gente en la calle; además, bulliciosa! Tan solo tenía 17 años de edad. Relataría posteriormente el mismo protagonista de semejante aventura que, tras lograr superar su asombro y el miedo, comprendió que aquel ajetreo era lo normal en la capital. Entonces, henchido de optimismo y con pleno denuedo, se dirigió a la oficina

del Almirantazgo, donde su visión para los negocios y su exuberancia natural superaron la desventaja de su juventud, de modo que persuadió a los lores del Almirantazgo para que le transfirieran el contrato del Sr. Kerridge, el finado patrón que le había empleado y facilitado el aprendizaje de todo lo concerniente al suministro de provisiones de sus respectivos barcos.

De regreso a Yarmouth, en calidad de cuentapropista, se apoyó en su madre para que, a nombre de él, le consiguiese dinero prestado. La gestión resultó fructífera, pese a la oposición que no pocas personas y “personalidades” les hicieron.

Cumplió el compromiso a cabalidad, a pesar de las desfavorables circunstancias locales, hecho que devino en una larga serie de contratos. Los largos años de las guerras napoleónicas, durante las cuales avitualló en muchas ocasiones a la flota británica, le significaron la adquisición de gran parte de su fortuna económica, como también de reconocimiento. En efecto, en una gran cena formal que tuvo lugar después de la batalla de Camperdown, durante la guerra de Inglaterra contra Holanda —a la sazón bajo dominio de la Francia napoleónica—, Lord Duncan, famoso y veterano almirante inglés, elogió a Samuel durante el brindis diciendo: “Ese es el hombre que ganó la batalla”.

El padre del Dr. J. Paget sin duda fue un hombre intrépido, proclive a ejecutar insospechadas acciones en pro del objetivo propuesto, pero, todo indica, dentro del marco de lo legal y ético. En 1798 formó y lideró, como capitán, un cuerpo de voluntarios que se fusionó con un regimiento de milicias locales. Entonces fue nombrado teniente coronel, en tanto que Napoleón amenazaba con invadir Inglaterra.

En 1817 fue alcalde de Yarmouth, cargo que ejerció durante un año. Alcanzó gran reconocimiento y prosperidad en los negocios. Hasta una cervecería, heredada por su esposa, también le cupo en suerte coheredar y regentar. Al respecto cabe mencionar que algunos biógrafos del Dr. J. Paget lo presentan simplemente como “hijo de cervecero”. Con todo, Samuel Paget, el visionario y próspero hombre descrito, no era ajeno a lo concerniente con la recreación del espíritu mediante las bellas artes. En efecto, era admirador coleccionista de algunas obras del artista John Crome, pintor de estilo romántico a quien se le conoce más como Old Crome (El Viejo Crome) para diferenciarlo de su hijo, también pintor de alto reconocimiento, que es su homónimo.

Respecto de su padre, el Dr. Paget escribe en sus memorias que la buena suerte de Samuel Paget no le duró toda la vida. En efecto, sus negocios paulatinamente decayeron. La competencia comercial, la obligación de educar y sostener a una numerosa familia, además del paso de los años, lo fueron alejando de su escenario cotidiano de productiva actividad. Sus obras de arte y sus colecciones tuvieron que venderlas a precios muy desfavorables. Y como si poco fuera, uno de los hijos más queridos para él falleció durante ese período por una enfermedad neurológica paralizante, al parecer.

Finalmente, Samuel Paget murió a los 82 años de edad sin haber enfermado nunca. Al respecto, afirmó el Dr. James Paget: “mi padre murió de vejez”.

Es de resaltar que, en el s. XIX, en los países europeos desarrollados la perspectiva de vida, en promedio, fue de 50 años. El estimado en Colombia para la misma época fue de 26 años a principio del s. XIX y 31 años al finalizar [6].

Por otra parte, su madre, con nombre de soltera Sarah Elizabeth Tolver, era muy diferente al Sr. Samuel Paget. En efecto, tras la muerte de su joven madre, acaecida cuando Betsy —como cariñosamente se le llamaba— era muy niña, fue adoptada por el matrimonio constituido por Thomas Tolver y la hermana de su difunta madre; es decir, sus tíos pasaron a ser sus padres adoptivos, de quienes fue su muy consentida hija mayor. Tanto es así que tuvo una sólida educación, incluido el estudio y práctica de expresiones artísticas, específicamente de las bellas artes.

Fue así como aprendió a interpretar el piano, amaba la pintura —ora como diletante, ora como ejecutora— y, en fin, fue educada como niña de “bien” de su época. También fue amiga del pintor John Crome, de quien recibió clases en el arte pictórico. Sin duda alguna, era una fiel representante de la “clase media alta”, característica que marcaría, en gran medida, el derrotero de su futuro hogar y dejaría una indeleble impronta en todos sus hijos.

Otro importante aspecto para destacar en Sarah Elizabeth es su afición por ordenar, coleccionar y clasificar. Tres atributos asimilados con creces por algunos de sus hijos y, además, algunos nietos, pero

aplicados especialmente a asuntos más trascendentes, incluidos los de carácter científico.

Para James Paget, el matrimonio de sus padres fue un buen ejemplo de lo que parece ser regla general: “los matrimonios están unidos por la diferencia que les une: la que cada uno admira en el otro”. Cuando se casaron, ella tenía mejor posición social.

De esa unión nacieron diecisiete hijos en 26 años, de los cuales llegaron a la adultez nueve, incluidos el primero y el último. James es el quinto (5.º) lugar, cuyo nacimiento ocurrió en una mansión de Great Yarmouth el 11 de enero de 1814, en pleno florecimiento económico de su padre.

En definitiva, sobrevivieron en total seis hermanos y dos hermanas.

En sus memorias, James Paget es enfático en afirmar que entre sus hermanos nadie fue injusto, estúpido o deshonesto. Sus hermanos mayores, Arthur, Frederick y George Edward, estudiaron en la escuela pública: la rigurosa, afamada y muy deseada Charterhouse School, fundada en 1611, aún en plena vigencia hoy día. Uno de los condiscípulos y entrañable amigo de los Paget en esa institución, especialmente de George, sería el famoso escritor William Makepeace Thackeray, autor de la afamada novela, llevada muchos años después al cine, *La feria de las vanidades*, escrita en 1847, en la que el autor jocosamente describe, a manera de crítica, la sociedad de la época, incluidos la burguesía, el clero y la nobleza. Al respecto, afirma James Paget en sus memorias que su hermano Edward animó a Thackeray a no desmayar respecto de la publicación de dicha novela.

La educación escolar de James Paget, por el contrario, no tuvo las mismas o semejantes características que la de sus hermanos. En efecto, ocurrió cuando su padre estaba en desgracia económica; fue así como hubo la necesidad de estudiar en escuela privada. Al respecto, según afirma el propio Paget, la instrucción que impartía Mr. Bowles, el maestro-propietario, no era de buen nivel. En esa época, la educación en escuelas públicas solía ser la de mejor calidad.

Poco antes de concluir su vida escolar consideró ingresar a la fuerza naval, sin que en verdad hubiese un motivo lógico de poderosa razón. Se soñaba con ser un militar naval al servicio de Su Majestad, admirado por todos, especialmente las jóvenes, mientras lucía el emblemático uniforme. Su padre logró vencerlo de que no tenía argumentos lógicos para

esa decisión.

Es de resaltar que James Paget acompañó a su hermano Charles —que le antecedió de manera inmediata en el orden de nacimientos, “el mejor artista de la familia y el mejor entomólogo”, como lo califica en sus memorias— a lo que sería su “primera participación como coinvestigador”. En efecto, con mucho entusiasmo trabajó con él en la investigación respecto de las características de la flora y la fauna, con extensión a los insectos, de Yarmouth y sus alrededores. Obviamente, lo concerniente con los invertebrados fue mayormente aportado por su hermano, en tanto que él hizo lo propio con lo correspondiente a la botánica. Finalmente, en 1834 se publica el libro *Historia natural de Yarmouth y sus alrededores*. Tenía James 20 años de edad.

Decidió finalmente ser cirujano, siguiendo los pasos del mayor de sus hermanos, George, quien tras estudiar en la Universidad de Cambridge en la época en que su padre aún disponía de suficientes recursos económicos, alcanzó mucha fama y merecida reputación. Fue así como James inició el entrenamiento práctico con el “médico-boticario” de la localidad, Charles Costerton, con quien practicó durante poco más de cuatro años y a quien hubo que pagarle 100 guineas. El tiempo requerido para el reconocimiento como boticario era de cinco años.

En aquella época había cierta rivalidad entre médicos, cirujanos y boticarios. Se suponía que los mejor preparados eran los primeros que, como requisito para ingresar a la Universidad, debían saber latín y griego. De hecho, las publicaciones científicas o tesis se hacían en esos idiomas, no en inglés. Respecto de los cirujanos, todavía se conseguían cirujanos-barberos, al menos hasta poco antes de iniciar la era victoriana.

Cabe mencionar que James Paget, durante el período de su entrenamiento como boticario, tuvo oportunidad de asistir los fines de semana a varias conferencias respecto de la anatomía y lesiones de los huesos, dictadas por un joven médico, Mr. Randall, que había escogido como su centro de ejercicio profesional la localidad de Acle, una villa —hoy día un condado— cerca de Yarmouth. Al respecto, merece ser destacado que el propio Paget enfatiza que durante esta etapa de su formación aprendió en un año lo que otros estudiantes lograban al cabo de dos. Tuvo oportunidad de desempeñarse como ayudante

de la mayoría de cirujanos de la localidad, tanto en la práctica privada como en la pública o institucional, experiencia que le permitió acotar: “algunos lo hicieron bien, otros no tanto”.

Cultivó la costumbre, jamás abandonada, de registrar ordenadamente la experiencia de su práctica diaria. Tanto fue así que, en el ejercicio de la docencia, fue una de las recomendaciones que más enfatizó a sus discentes: “hacer cada uno su propio registro o libro de casos”. Sin duda, la impronta de su madre relució otra vez.

Respecto de la importancia que da al registro de cada experiencia en el desempeño profesional, es pertinente traer a esta reseña el primero que hizo. Se trata, en efecto, de la descripción del choque emocional que vivió en su primera cirugía como observador. El caso hace alusión a un hombre obrero que en un accidente tuvo severas lesiones en el miembro superior y miembro inferior izquierdos, respectivamente. Todavía era la época en que no se utilizaba anestesia. No habían aflorado aún ni el éter ni el cloroformo, cuyas respectivas eclosiones ocurrieron en 1846 y 1847.

La descripción que hace el propio Paget en sus memorias es dramática respecto de la capacidad de resiliencia del paciente y, al mismo tiempo, el derrumbe emocional que él tuvo como observador. Afirma que pudo mantenerse atento y de pie durante la amputación del fémur, pero que al pasar a la del miembro superior izquierdo no fue capaz de continuar: “Como un inútil, tuve que apartarme y buscar una silla”.

Respecto de la recomendación de llevar organizadamente un registro diario de la experiencia en la vida académico-práctica, tal como la ejecutaba y recomendaba el Prof. Dr. Paget —a su vez transmitida a manera de impronta por su madre—, nos parece pertinente y repetible por los jóvenes estudiantes de medicina hoy día, tanto en pre como en posgrado. ¡A la postre genera ingentes beneficios!

Entre tanto, Paget fue consolidándose como un muy disciplinado estudiante hasta lograr leer y estudiar los mejores libros y autores de la época, incluso algunos que venían desde los inicios de la Revolución Industrial (primera Revolución Industrial para algunos analistas, dado que después se produjo la Segunda Revolución Industrial), cuyo inicio fue en 1760 y concluyó en 1840, según la mayoría de los tratadistas del tema. En ese orden de ideas, escribe

literalmente el propio Paget: “Considero haber leído completamente las obras de Mason Good, entre ellas Estudio de la medicina; las de William Cullen, entre ellas Practice Physic, al igual que mucho de lo que denominó Materia Médica”. También fue lector asiduo de la revista médica inglesa fundada por Thomas Wakley, The Lancet, cuyo primer número se publicó el 5 de octubre de 1823 y sigue con plena vigencia hoy por hoy; en efecto, está entre las cinco primeras de su clase con un factor de impacto de 59.1⁸.

Seis meses antes de concluir su entrenamiento como boticario, fue admitido por el Hospital San Bartholomew de Londres, fundado en 1123, el más antiguo de toda Gran Bretaña, aún en plena vigencia hoy día y más conocido entre sus usuarios y personal científico-asistencial como St. Bart’s.

Sin embargo, inicialmente fue asignado a la sección de patología con la principal finalidad de que organizara el museo de patología. Había cierto resquemor por asignarlo de inmediato a la atención de enfermos por un lado, y por el otro, estaban enterados de su afición por y destreza para coleccionar. Sin duda, “herencia” de su madre.

El hecho de haber sido seleccionado inicialmente como curador en el museo de patología del hospital St. Bartholomew de Londres fue un muy buen acierto de quienes le asignaron el cargo, dada su condición de “coleccionista nato” pero, al mismo tiempo, un factor de desilusión y abatimiento para él: le pareció mísero el salario ofrecido. No obstante, se consoló al recapacitar y considerar la respetabilidad del cargo; en efecto, su contraparte curatorial en el Guy’s Hospital era nada menos que el Dr. Thomas Hodgkin, mismo que en 1832 describió lo que consagraría la historia con el nombre de linfoma de Hodgkin.

Entre tanto, Paget aprovechó esta oportunidad para perfeccionar sus habilidades en patología. En efecto, hoy por hoy al Dr. James Paget se le considera “el padre de la patología de Inglaterra”. Sin embargo, no pocos tratadistas e historiadores consideran que él y el patólogo alemán Rudolf Virchow son los padres de la patología médica moderna universal. No cabe duda alguna de la trascendencia de Paget y Virchow en la historia de la medicina como pioneros en la descripción de enfermedades o condiciones patológicas malignas.

Otro nombre que debe ingresar a esta lista es

Thomas Hodgkin, antes mencionado, también inglés, quien describió el linfoma que lleva su nombre. Fue el primer médico que introdujo el estetoscopio en Inglaterra. En efecto, tras haber incursionado en el oficio de boticario, viajó a París, en donde conoció, entre otros, a Laennec, quien le enseñó a utilizar el instrumento para auscultar que había inventado. Por otra parte, a diferencia de Paget, sí estudió en un centro universitario: la Universidad de Edimburgo, misma en que otros grandes de la historia de la humanidad también estudiaron medicina, entre ellos Thomas Addison —famoso por la enfermedad que lleva su nombre— y Charles Darwin, aunque este solo cursó dos años.

Hodgkin, que en vida no tuvo mucho reconocimiento público en el campo médico propiamente dicho, a diferencia de Paget, se destacó mucho más como líder social y defensor de las clases marginadas, y propendió por la aplicación y el fortalecimiento de buenas prácticas de salud pública.

Sus colegas contemporáneos, especialmente los autoconsiderados de mejor estirpe, no ocultaron su desacuerdo con sus pretensiones de mejoramiento social a través de optimizar la salud pública. No escatimaba esfuerzos para dar clases de higiene a trabajadores y pobres; en ese orden de ideas, enfatizó también la necesidad de respirar aire puro y, en general, el buen manejo de las excretas para evitar enfermedades y calamidades relacionadas con la salud pública.

En resumen, el Dr. Hodgkin fue un médico patólogo destacado devenido en líder social que luchó por la defensa de los derechos humanos.

Cabe resaltar que en Inglaterra el período comprendido entre el 20 de junio de 1837 y el 22 de enero de 1901 se conoce como la era victoriana, cuya nominación alude a la reina Victoria, quien gobernó el Reino Unido de Gran Bretaña durante 64 años. En efecto, el Reino Unido —Gran Bretaña— se convirtió en el imperio más grande que hubiera existido. Su extensión era casi la quinta parte del globo terráqueo, en tanto que la cuarta parte de la población mundial era súbdita de la corona inglesa. En este período hubo grandes cambios en la ciencia, la tecnología y la cultura.

La era victoriana fue precedida por la llamada Revolución Industrial, periodo histórico comprendido entre la segunda mitad del siglo XVIII y principios del XIX en el que Gran Bretaña, en primer lugar, y

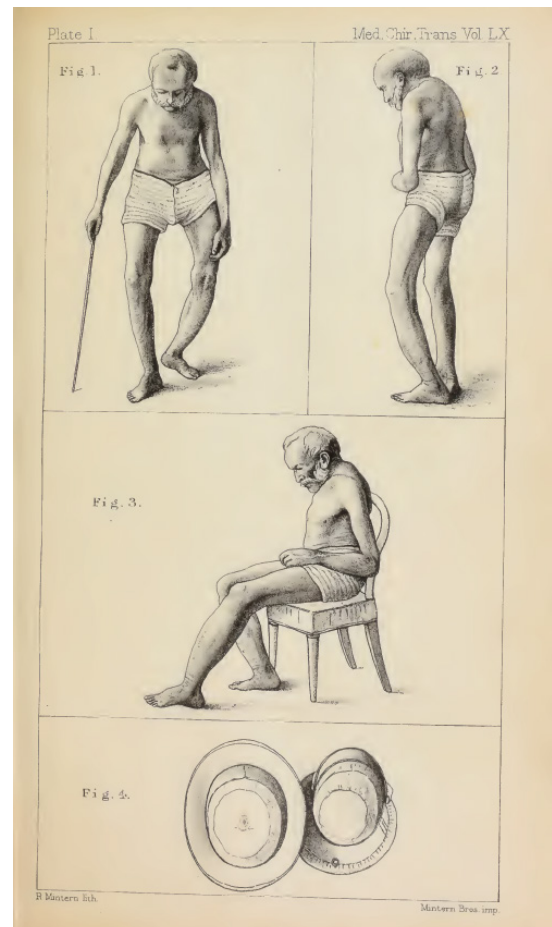
Europa continental después, experimentaron el mayor conjunto de transformaciones socioeconómicas, tecnológicas y culturales de la historia de la humanidad desde el Neolítico. Fue la invención de la máquina de vapor su principal catalizador.

Sin embargo, otras circunstancias —entre ellas los cambios jurídicos en la propiedad, el incremento del comercio y la competitividad entre países como Gran Bretaña, Alemania y Francia— permitieron también impulsar el desarrollo. Los motores de la industrialización fueron la minería, la metalurgia y la química.

La Revolución Industrial tuvo su origen en Inglaterra, donde se daban unas condiciones políticas, socioeconómicas y geográficas adecuadas. Pero, ¿cuándo fue la Revolución Industrial? Tuvo su origen aproximadamente hacia el año 1760 y concluyó en la década de 1840. Estuvo precedida por el movimiento cultural llamado la Ilustración, cuya cuna fue Inglaterra, con relativa rápida extensión a Francia, en donde uno de sus impulsores fue Voltaire. Sin duda, se había originado una especie de anglofilia, cuya consecuencia fue, entre otras, el enciclopedismo francés, al que siguió, con más profundidad para algunos, Immanuel Kant con su “noúmeno” o la aplicación del conocimiento racional en oposición al conocimiento sensible basado en el “fenómeno”.

¿Y respecto de la medicina, cuáles hechos o circunstancias precedieron u ocurrieron en ese mismo período? A principios del siglo XVII, en efecto, en Inglaterra la medicina tenía tres modalidades de ejecutores, a saber: médicos propiamente dichos (los “physicians”), los cirujanos y los boticarios; es de resaltar que previamente, en 1745, los cirujanos se habían separado de los barberos, tras lo cual formaron la Compañía de Cirujanos de Londres, misma que en 1800 recibió una Carta Real que le anunciaba cambio de estatus con la exaltación a Royal College of Surgeons of London; sin embargo, en 1843 otra Carta Real le confirió el título Royal College of Surgeons of England, que aún conserva.

La máquina de vapor fue la base sobre la que se asentó todo el desarrollo que vino propiciado como consecuencia de la Revolución Industrial. Este invento fue posible gracias a algunos elementos como la existencia de combustibles como el carbón o el hierro.

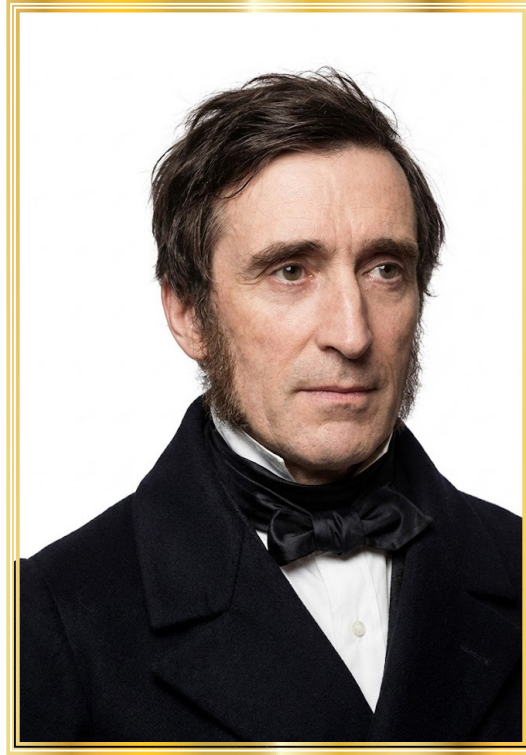


REFERENCIAS

1. Paroski MW, Fine EJ. Sir James Paget and the carpal tunnel syndrome. *Neurology*. 1985;35(10):1532.
2. Shaw AB. Paget's diseases. *Practitioner*. 1980;224:1323–27.
3. McManus IC. Sir James Paget's research into medical education. [Tomado de: Medical Education].
4. Tarabella V, et al. [Orthopedic and Traumatology Clinic reference].
5. Hoshino A, Costa-Silva B, Shen TL, et al. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis. *Nature*. 2015;527(7578):329–335. <https://doi.org/10.1038/nature15756>

JAMES PAGET

(1814-1899)



From: *Paget S. (ed)(1901)Memoirs and letter of sir JamesPaget*
Courtesy:Longman Group, London|

James Paget, cuyo nombre lleva la conocida enfermedad de Paget del hueso u osteítis deformante, fue un eminente cirujano inglés y uno de los fundadores de la patología científica moderna ¹. Nació en Great Yarmouth en 1814, y demostró un notable interés en la medicina desde una edad temprana. Proveniente de una familia amplia, destacó no solo por sus logros personales sino también por el prestigio de su hermano mayor, George, que alcanzó una posición prominente en la Universidad de Cambridge ².

Paget comenzó su carrera médica como aprendiz de cirugía y farmacia, y su educación médica cobró impulso cuando ingresó en el prestigioso Hospital St. Bartholomew en Londres ^{2,3}. Después de obtener su título de médico en 1836, Paget se embarcó en una carrera académica y profesional que le ganaría un lugar en la historia de la medicina. Se convirtió en curador del museo de anatomía del hospital y pasó a ser un cirujano de renombre, así como

profesor de anatomía y cirugía^{3,4}.

A lo largo de su carrera, Paget fue un traductor prolífico y un contribuyente significativo a la literatura médica. Fue durante su tiempo como curador y profesor que describió la enfermedad de Paget del hueso, una condición crónica que resulta en la deformación y el engrosamiento de los huesos^{1,5}. Publicó sus hallazgos en una serie de artículos y estudios que todavía son referentes en el ámbito médico.

Más tarde, tras sufrir un accidente que casi le cuesta la vida, Paget se retiró del trabajo quirúrgico activo para centrarse en su práctica de consultoría [2]. Su habilidad, discreción y cordialidad le ganaron la práctica más exitosa de Londres, y eventualmente se convirtió en el cirujano de la reina Victoria. Paget fue honrado con un baronetato y presidió las principales sociedades médicas de su tiempo^{3,4}.

James Paget era conocido por ser delgado y de estatura media, con un rostro expresivo y ojos bri-

llantes ². Fue un orador nato y mantuvo amistades con figuras prominentes como Florence Nightingale, Charles Darwin y otros líderes intelectuales de la era victoriana. Estos contactos no solo enriquecieron su vida social, sino que también influyeron y ampliaron su perspectiva médica y científica.

Paget murió en 1899 a la edad de 85 años, dejando tras de sí un legado de dedicación y avance en la medicina ². Su vida y carrera fueron immortalizadas en las memorias y cartas publicadas por su hijo, Sir Stephen Paget, proporcionando una ventana invaluable a la vida de uno de los cirujanos más destacados de su tiempo ². Su contribución sigue siendo celebrada, como se refleja en la literatura médica que honra su nombre y su trabajo.

Además de su impacto directo en la cirugía y la patología, Sir James Paget dejó un legado pedagógico y ético en la medicina. Su enfoque para el tratamiento de los pacientes, que enfatizaba la dignidad y la compasión, modeló el prototipo del médico-cirujano consciente ³. A través de su práctica, demostró cómo la minuciosa observación clínica podía llevar a mejoras significativas en el diagnóstico y manejo de enfermedades complejas. Paget fue pionero en la adopción de prácticas antisépticas, mejorando así la seguridad de los procedimientos quirúrgicos.

Sus conferencias y escritos reflejaban un equilibrio entre la erudición minuciosa y la accesibilidad, haciendo que sus enseñanzas fueran valiosas tanto para los expertos como para los estudiantes ⁴. Era conocido por sus habilidades diagnósticas casi intuitivas, que se complementaban con una meticulosa atención al detalle, estableciendo un estándar de excelencia en la práctica clínica. Además, Paget fue instrumental en identificar y describir varias condiciones patológicas, incluyendo el primer reporte de lo que ahora conocemos como enfermedad de Paget de la mama ⁶.

La capacidad de Paget para cruzar las fronteras entre especialidades y su pasión por la investigación científica, sumado a su compromiso con la educación médica, dejaron una impronta duradera en la medicina que trasciende más de un siglo después de su muerte ⁴. Su influencia se extiende más allá de la enfermedad que lleva su nombre, marcando un periodo de transición en la medicina hacia un enfoque más riguroso y científicamente fundamentado que sigue siendo la base de la práctica médica actual.

REFERENCES

1. Paget J. On a form of chronic inflammation of bones (osteitis deformans). *Med Chir Trans.* 1877;60:37-64.
2. Paget S, editor. *Memoirs and letters of Sir James Paget.* London: Longmans, Green, and Co.; 1901.
3. Reed K, Grage TB. Our surgical heritage. The Paget tradition revisited. *Am J Surg.* 1982;144(5):498-503.
4. Goldstein HB. Sir James Paget. *Am J Dermatopathol.* 1980;2(1):27-30.
5. Roberts S. Sir James Paget: the man and the doctor. *Proc R Soc Med.* 1971;64(10):1023-4.
6. Paget J. On disease of the mammary areola preceding cancer of the mammary gland. *St. Bartholomew's Hosp Rep.* 1874;10:87-9.

HEINRICH ALBERS-SCHÖNBERG

(1865-1921).



From: *Acta Radiologica* (1921) I:129 *Courtesy: Acta Radiologica, Stockholm*

Nacido el 21 de enero de 1865 en Hamburgo, Alemania, es una figura eminente en el campo de la radiología. Inició su educación superior en la Universidad de Tubinga en 1885 y finalizó su formación como médico en la Universidad de Leipzig en 1891¹. Durante su formación, Albers-Schönberg se destacó no solo por su excelencia académica, sino también por su carisma y sentido del humor, que le ganaron el afecto de sus colegas y profesores.

Después de su graduación, Albers-Schönberg pasó un periodo enriquecedor en Viena, Berlín, Leipzig y París, centros neurálgicos de la medicina de su época, antes de volver a su ciudad natal en 1895. Al año siguiente, Albers-Schönberg contrajo matrimonio con la hija menor de un distinguido senador, la Dra. Schroeder¹. En 1897, el matrimonio dio la bienvenida a su hijo Ernst, consolidando así su familia y su vida en Hamburgo.

En 1897, en un momento en que la radiología todavía estaba en su infancia, Albers-Schönberg fundó, junto con el Dr. Deycke, una institución pionera dedicada a la aplicación de las técnicas radiográficas en la medicina interna. Juntos establecieron la revista *Progress in the Field of Roentgenology*, un hito en la divulgación y el progreso de la radiología¹. En los años subsiguientes, Albers-Schönberg se reveló como un prolífico autor, publicando un atlas radiográfico que alcanzó la notoria cantidad de 33 ediciones, convirtiéndose en una obra de referencia en anatomía radiológica normal y patológica. Además, su libro sobre técnicas radiográficas se tradujo a varios idiomas y disfrutó de múltiples ediciones, lo que evidencia su amplia influencia en el ámbito internacional.

En 1903, su carrera dio un salto cualitativo cuando fue designado al Hospital de Hamburgo y, solo dos años más tarde, asumió como jefe de radiología. Su visión y habilidades organizativas le permitieron

diseñar un departamento radiográfico innovador en 1915 en el Hospital St. George, modelo que inspiraría futuros desarrollos en el campo. Durante la Primera Guerra Mundial, su pericia fue crucial como consultor del Noveno Cuerpo de Ejército, lo que le valió reconocimientos como la medalla de la Cruz Roja y distinciones académicas de universidades, incluyendo Würzburg.

Sin embargo, la dedicación de Albers-Schönberg a su profesión tuvo un alto costo personal. En 1908, desarrolló una neoplasia inducida por radiación en sus manos^{1,2}, lo que condujo a la amputación de su dedo medio derecho y, más tarde, de su brazo izquierdo. A pesar de su propio sufrimiento, desarrolló técnicas para la rehabilitación de amputados, beneficiando a muchos durante la guerra.

La resiliencia de Albers-Schönberg se manifestó hasta el final de su vida, el 6 de junio de 1921, cuando falleció a causa de una insuficiencia cardíaca secundaria a una neumonía³. Hasta sus últimos días, se consideró afortunado por su plena vida, marcada por la adversidad y el logro. Fiel a su espíritu altruista, dejó instrucciones para que los hallazgos de su autopsia fueran publicados para el beneficio de la medicina⁴.

En el terreno científico, Albers-Schönberg no solo es recordado por sus contribuciones tecnológicas y clínicas, sino también por su papel en la nomenclatura médica. En 1904, documentó radiográficamente una condición esquelética inusual⁵, conocida luego como la enfermedad de Albers-Schönberg u “osteopetrosis”, término acuñado en 1926 por Karshner⁶. Esta patología se caracteriza por un incremento en la densidad radiográfica de los huesos, denominada coloquialmente “huesos de mármol” (Marmorknochen). La identificación de esta rara enfermedad y su estudio abrieron el campo a la investigación de más de 30 displasias óseas esclerosantes⁷. El nombre de Albers-Schönberg sigue siendo sinónimo de una forma benigna dominante y otra recesiva letal de osteopetrosis, destacando así su legado perdurable en la medicina moderna.

Heinrich Ernst Albers-Schönberg, además de ser un pionero en el campo de la radiología, fue un visionario que comprendió el potencial de las radiografías más allá del mero diagnóstico de fracturas. Sus primeros trabajos en el campo radiográfico se vieron impulsados por la curiosidad y el ímpetu de una era

fascinada por los descubrimientos científicos. El siglo XX amanecía con el auge de la tecnología, y Albers-Schönberg se situó en la vanguardia de esta revolución médica¹.

El doctor Albers-Schönberg no solo se interesó en la aplicación clínica de la radiografía, sino que también fue un pionero en la comprensión de los peligros de la radiación, un área poco comprendida en sus inicios². Aunque pagó un precio personal por su exposición prolongada a la radiación, sus padecimientos contribuyeron al conocimiento de las medidas de seguridad y al desarrollo de la radiobiología.

Además de su trabajo clínico y de investigación, Albers-Schönberg era un educador apasionado, dedicado a la formación de la próxima generación de radiólogos¹. Fue un mentor para muchos, y sus métodos de enseñanza y su material didáctico se utilizaron en muchas universidades europeas. Su libro sobre técnicas radiográficas se convirtió en un texto esencial para médicos y estudiantes, cimentando su influencia en el currículo médico de la época.

El doctor Albers-Schönberg no solo impactó en la radiología diagnóstica, sino que también exploró las aplicaciones terapéuticas de los rayos X. Aunque estos usos estaban en su infancia, él vislumbraba un futuro en el que la radiación no solo revelaría el interior del cuerpo humano, sino que también sería una herramienta para tratar ciertas enfermedades, anticipando así el uso de la radioterapia en oncología¹.

Durante la Primera Guerra Mundial, su contribución como consultor radiológico del Noveno Cuerpo de Ejército fue crucial. La guerra trajo consigo horrores y heridas que demandaban nuevas técnicas de diagnóstico y tratamiento. Albers-Schönberg aplicó sus conocimientos para mejorar los métodos de detección de fragmentos de metralla y otras lesiones en los soldados heridos, mejorando así significativamente sus posibilidades de recuperación¹.

Más allá de la radiología, el doctor Albers-Schönberg se preocupaba profundamente por el bienestar de sus pacientes. Su enfoque holístico de la medicina era inusual para la época; entendía que la curación iba más allá del tratamiento físico e incluía el apoyo emocional y psicológico¹. Esto se reflejaba en su relación con los pacientes, a quienes trataba con una

mezcla de empatía y profesionalismo.

Su muerte prematura fue una gran pérdida para la medicina, pero su legado sobrevive. El epónimo de la enfermedad de Albers-Schönberg sigue siendo un testimonio de su contribución perdurable ⁷. Hoy en día, los avances en genética y biología molecular han permitido un mejor entendimiento de la osteopetrosis, la enfermedad que lleva su nombre, permitiendo tratamientos más efectivos y un diagnóstico más temprano.

La contribución de Albers-Schönberg también se extendió al campo de la ética médica. Él insistió en que los médicos deben aprender de cada caso, incluido el suyo. Su decisión de hacer pública la información de su propia enfermedad y autopsia refleja su dedicación a la medicina y su deseo de contribuir al conocimiento médico incluso después de su muerte ⁴.

En resumen, Heinrich Ernst Albers-Schönberg fue más que un médico o un científico; fue un innovador y un humanista, cuyo trabajo transformó la medicina y cuya influencia moldeó el campo de la radiología tal como lo conocemos hoy. Su vida y carrera son testimonios de la capacidad de un individuo para influir en el curso de la historia médica, demostrando que la combinación de curiosidad científica, compasión por el paciente y compromiso con la enseñanza puede dejar una huella imborrable en el mundo.

NOMENCLATURA

En 1904, Albers-Schönberg publicó radiografías de una “enfermedad ósea rara” que había reconocido en un hombre de 26 años con esclerosis esquelética generalizada y fracturas múltiples⁵. En 1921, Schulze usó el epónimo “Albers-Schönberg” junto con el término “huesos de mármol” (Marmorknochen) en una descripción de un paciente similar⁸. A partir de entonces, el epónimo se usó en general para un grupo de afecciones caracterizadas por una mayor densidad radiográfica del hueso. En 1926, Karshner introdujo la designación “osteopetrosis”, que también se aplica libremente a estos trastornos⁶.

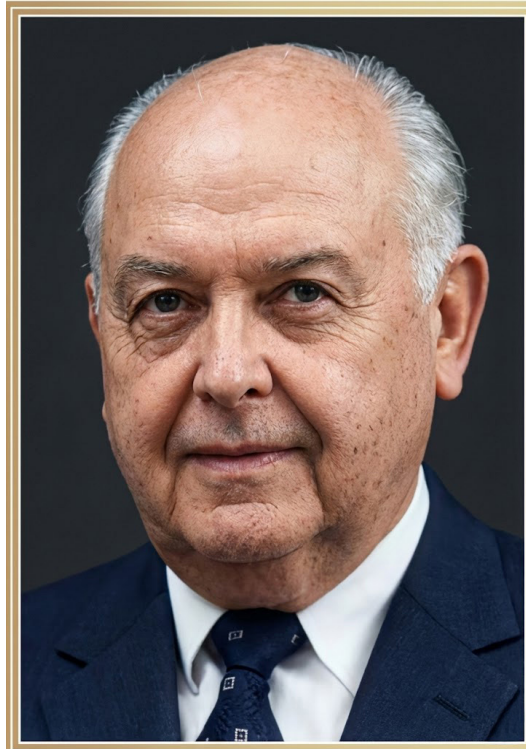
Ya se han delineado más de 30 displasias óseas esclerosantes⁷. La designación del mismo nombre “Albers-Schönberg” todavía se usa en el sentido general para este grupo de condiciones, pero en el sentido estricto se reserva para las formas de osteopetrosis dominante benigna y recesiva letal.

REFERENCIAS

1. König HJ, Krenzien J, Kroll M. Heinrich Albers-Schönberg - Pionero de la radiología. *J Hist Med Allied Sci*. 1999;54(2):237-57.
2. Hart D, Wall BF. Radiation exposure of the UK population from medical and dental X-ray examinations. National Radiological Protection Board-W4. 2002:1-41.
3. Obituary [Heinrich Albers-Schönberg]. *Fortschr Geb Rontgenstr*. 1921;28:196.
4. Straus O. Autopsy on Heinrich Albers-Schönberg. *Dtsch Med Wochenschr*. 1921;47(27):785.
5. Albers-Schönberg HE. Röntgenbilder einer seltenen Knochenerkrankung. *Munch Med Wochenschr*. 1904;51:365.
6. Karshner RG. Osteopetrosis. *Am J Roentgenol*. 1926;16:405-19.
7. Mundy GR, Raisz LG. Osteopetrosis and Other Disorders of Bone Density. En: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, editores. *Principles of Bone Biology*. 3a ed. San Diego: Academic Press; 2008. p. 1573-84.
8. Schulze F. Das Wesen des Krankheitsbildes der “Marmorknochen” (Albers-Schönberg). *Arch Klin Chir*. 1921;118:411.

JOHN PATRICK CAFFEY

(1895-1978)



From: Silverman FN (1965) *J Pediatr* 67/5(2):1000-1007 *Courtesy: C. V. Mosby, St Louis*

Fue un pionero, un humanista y una leyenda en el campo de la radiología pediátrica. Nacido en una época donde la medicina comenzaba a tomar pasos agigantados hacia la modernidad, Caffey fue una figura clave en la evolución de la radiología y dejó una marca indeleble en la pediatría.

Desde su nacimiento en Castle Gate, Utah, el 30 de marzo de 1895, Caffey demostró una curiosidad

Regresando a Estados Unidos, Caffey continuó su formación médica, convirtiéndose en jefe residente en el University Hospital de Ann Arbor y más tarde, tras un breve paso por el Babies' Hospital de la Universidad de Columbia, se estableció en la práctica privada en Nueva York. Fue en 1929 cuando le fue asignado el rol de establecer un servicio de radiología en el nuevo Hospital de Bebés de Manhattan. Su dedicación y maestría en el campo le valieron el reconocimiento de sus colegas y, más tarde, un lugar en

y un espíritu de aventura que lo llevarían a dejar un legado excepcional en la medicina. Después de graduarse de la Universidad de Michigan en 1919, Caffey se embarcó en una misión con la Cruz Roja Americana en Polonia y Rusia, una experiencia que no solo matizó su deseo de servicio sino que también encendió su pasión por la pediatría. La devastación posbélica de estos países fue el escenario donde Caffey comenzó a perfilar su futuro como uno de los grandes en la medicina infantil.

el mundo de la literatura médica con su obra "Pediatric X-ray Diagnosis". Esta monografía, publicada en 1945, pasó por siete ediciones y se mantuvo como una referencia obligada en el diagnóstico radiológico pediátrico.

A lo largo de los años, Caffey no solo ejerció como radiólogo sino que también se desempeñó como catedrático de clínica pediátrica y de radiología, cargos que ejerció hasta su retiro en 1960. Pero para

alguien de la naturaleza incansable de Caffey, la jubilación no significó el cese de su trabajo. En vez de ello, asumió el rol de “profesor visitante de pediatría y radiología” en el Children’s Hospital University of Pittsburgh, donde su carrera entró en una fase notablemente productiva.

Su intelecto curioso y honesto lo llevó a hacer contribuciones especiales en radiología esquelética, incluyendo la descripción de nuevas entidades genéticas y la identificación del síndrome del “bebé maltratado”. Este último es un testimonio de su compromiso con los niños y su bienestar, ilustrando cómo la medicina puede ser utilizada como una herramienta para proteger y servir a los más vulnerables.

Caffey fue un mentor inspirador para muchos radiólogos pediátricos que han llevado su legado hacia nuevas generaciones. Su participación en publicaciones médicas como autor y editor, así como su presencia en consejos editoriales, reflejan la profundidad de su conocimiento y su deseo de compartirlo con el mundo.

Fuera del ámbito profesional, Caffey era una persona de intereses amplios y de un carácter generoso y tolerante. Su amor por las artes escénicas, la literatura, la política y el deporte mostraban a un hombre bien redondeado, cuya personalidad vigorosa y a menudo escéptica le permitía abordar la vida con pasión y firmeza.

Es importante mencionar que Caffey también dejó su nombre en la literatura médica a través de la enfermedad de Caffey-Silverman, conocida originalmente como hiperostosis cortical infantil. A pesar de las muchas designaciones que ha recibido esta enfermedad, el término que él mismo revisó y prefirió en 1975 es el que ha prevalecido, dejando de lado la co-asociación con Silverman. Caffey creyó inicialmente que la afección tenía una etiología infecciosa, pero estudios posteriores sugerirían una herencia genética dominante.

John Caffey trabajó hasta el último día de su vida, falleciendo en septiembre de 1978 en Pittsburgh. Su deceso no fue el fin de su influencia; las semillas que

plantó a lo largo de su carrera continuaron creciendo, y su espíritu permanece vivo en cada avance de la radiología pediátrica. Caffey no fue sólo un médico, fue un visionario que supo ver más allá del horizonte de su tiempo, dejando un legado que trasciende las generaciones.

El legado de John Caffey no se limita a sus descubrimientos y aportes científicos; se extiende al impacto humano que tuvo en sus pacientes y colegas. Más allá de los textos y las aulas, Caffey entendió que cada imagen radiográfica era una narrativa de vida, una historia contada en sombras y luces que requería no solo un ojo técnico, sino también una comprensión compasiva del paciente infantil. Su abordaje holístico de la medicina radiológica ha inspirado a generaciones de radiólogos a ver más allá del diagnóstico, a considerar al niño y su familia, y a abogar por el cuidado y la protección infantil.

Caffey vivió en una época de grandes cambios, y su adaptabilidad y visionaria anticipación de las necesidades de su campo demostraron que su sabiduría iba mucho más allá de lo académico. Fue un educador que inspiró a sus estudiantes a perseguir la excelencia, no solo en la técnica radiológica, sino en el humanismo médico. Su filosofía de trabajo, que amalgamaba la ciencia con la empatía, sigue siendo un ideal hacia el cual se esfuerzan muchos en la práctica de la pediatría y la radiología hoy en día. En un mundo en constante cambio, el ejemplo de Caffey como pionero, educador y humanitario continúa resonando, motivando a los médicos a buscar no solo la verdad en sus imágenes, sino también la humanidad en su práctica.

NOMENCLATURA

EN 1945 Caffey y Silverman publicaron un artículo en la literatura radiológica norteamericana titulado Hiperostosis cortical infantil: un informe preliminar sobre un nuevo síndrome. Al año siguiente, Caffey escribió una descripción detallada de esta afección y, a partir de entonces, se identificaron numerosos casos. Se emplearon muchas designaciones descriptivas, pero se utilizó ampliamente el epónimo de enfermedad de Caffey-Silverman. (Debe enfatizarse que el coautor de Caffey fue Bill Silverman y no Fred Silverman, el distinguido radiólogo especializado en huesos)

En 1975, Caffey revisó el trastorno empleando su

denominación original “hiperostosis cortical infantil”. Ahora se prefiere este término junto con el epónimo único y se ha descartado el nombre de Silverman. Caffey consideró que la afección tenía una etiología infecciosa, pero los informes posteriores de agrupamiento familiar sugirieron una herencia autosómica dominante con ausencia frecuente de penetrancia.

REFERENCES

Caffey JV Silverman WA (1945) Infantile cortical hyperostosis. Preliminary report on a new syndrome. *Am J Roentgenol* 54: 1
Caffey J (1946) Infantile cortical hyperostosis, *J Pediatr* 29: 541

Caffey J (1975) Infantile cortical hyperostosis: a review of the clinical and radiographic features, *Proc R Soc Med* 50: 347

Obituary (1979) *Am J Roentgenol* 132: 149

Obituary (1979) *Clin Radiol* 30: 239

Silverman FN (1965) Presentation of the John Howland Medal and award of the American Pediatric Society to Dr. John Caffey. *J Pediatr* 61 1000

MARIO CAMURATI

(1896-1948)



Foto: *Rivista di Medicina Aeronautica*, Volumen 14, página 839, año 1951.

La enfermedad de Camurati-Engelmann, también conocida como displasia diafisaria progresiva, es una entidad clínica caracterizada por la expansión y esclerosis de las diáfisis de los huesos largos¹. Este proceso suele acompañarse de dolor óseo, debilidad muscular y una marcha característica. Su patrón de herencia es autosómico dominante¹.

Mario Camurati nació el 23 de noviembre de 1896 en Mantua, Italia. Se licenció en Medicina con honores en la Universidad de Bolonia en 1921². Posteriormente, inició su formación especializada en cirugía ortopédica en el prestigioso Instituto Ortopédico Rizzoli de la misma ciudad.

Tras destacar en su formación, fue nombrado miembro del personal clínico del instituto, donde eventualmente alcanzó el cargo de director adjunto. En 1935, fue designado jefe del Departamento de Ortopedia y Traumatología del Hospital Umberto I en

Ancona, institución donde ejerció su labor profesional hasta su fallecimiento². Su trayectoria científica se vio temporalmente interrumpida en 1939 al ser convocado para prestar servicio médico en la Fuerza Aérea Italiana durante la Segunda Guerra Mundial; de hecho, en la fotografía de su obituario se le recuerda vistiendo el uniforme militar de dicha fuerza.

Camurati poseía notables facultades intelectuales que complementaba con una depurada destreza clínica y quirúrgica. Tuvo una participación activa en la academia ortopédica y formó parte de los consejos editoriales de diversas revistas de la especialidad. A lo largo de su carrera, publicó más de 50 artículos científicos, centrando gran parte de su investigación en las infecciones y los tumores óseos.

El Dr. Camurati falleció en Ancona en 1948, a la temprana edad de 52 años².

REFERENCIA

- 1.** Camurati M. Di un caso di osteite simmetrica ereditaria degli arti inferiori. Chir Organi Mov. 1922;6:662-5.
- 2.** Obituario: Mario Camurati. Rev Med Aeronautica. 1951;14:839.

GUIDO ENGELMANN

(1876-1959)



Foto: Cortesía de la Biblioteca de la Universidad Médica de Viena / Einführung in die Orthopädie (1929).

BIOGRAFÍA

Guido Engelmann, un destacado médico y ortopedista, nació en la localidad de Olomouc (Olmütz), en la región histórica de Moravia, que hoy forma parte de la República Checa. Después de completar su educación médica en Viena a finales del siglo XIX, Engelmann se dedicó a la cirugía y luego se especializó en ortopedia, un campo en el que se destacaría no solo por sus habilidades clínicas, sino también por su contribución a la literatura médica.

Durante su carrera, Engelmann desarrolló un enfoque particular en las complicaciones ortopédicas tales como la dislocación congénita de la cadera y las manifestaciones del raquitismo en la columna vertebral. No obstante, su nombre alcanzó reconocimiento en la historia de la medicina a través de su asociación con la enfermedad que lleva su apellido, la enfermedad de Camurati-Engelmann. Esta enfermedad, caracterizada por una densificación anómala de los huesos, fue descrita inicialmente por Mario

Camurati, y Engelmann amplió el conocimiento sobre este trastorno con su informe de caso publicado en 1929¹, que ahora es citado como la referencia clásica para este trastorno óseo.

La contribución de Engelmann a la medicina se extendió más allá de sus logros clínicos individuales, influenciando la forma en que se estudian y tratan las enfermedades ortopédicas. Su trabajo en la enfermedad de Camurati-Engelmann demostró la importancia de la investigación colaborativa y el reconocimiento de las contribuciones previas, algo que es fundamental en la ciencia médica.

La publicación de 1929¹ en la revista *Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen* (Avances en el campo de los rayos X), no solo estableció su reputación, sino que también contribuyó a la comprensión de una patología ósea compleja. Al igual que con otros investigadores cuyos nombres se han convertido en sinónimos de enfermedades específicas, la identificación de la enfermedad de Camurati-Engelmann lleva implícito un reconocimiento de su dedicación al estu-

dio de la patología ósea y su legado en la ortopedia.

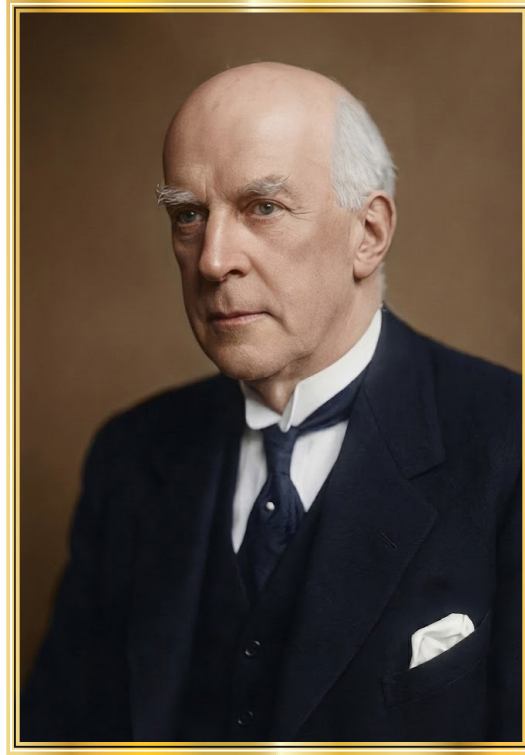
Engelmann dedicó su vida a mejorar las prácticas ortopédicas y a brindar atención a aquellos que sufrían de condiciones óseas crónicas y debilitantes. A través de su trabajo en ortopedia y su contribución seminal a la identificación de la enfermedad de Camurati-Engelmann¹, dejó una marca duradera en la medicina, demostrando que incluso una sola publicación puede influir en generaciones de práctica clínica y conocimiento médico. Su legado sigue siendo un recordatorio del impacto que un médico puede tener a través de la combinación de una práctica clínica atenta y una curiosidad científica incansable.

REFERENCE

1. Engelmann G. Ein Fall von Osteopathia hyperostotica (sclerotisans) multiplex. Fortschr Geb Rontgenstr. 1929;39:1101-6.

HAROLD ARTHUR THOMAS FAIRBANK.

(1876-1961)



Courtesy: T. J. (1876-1961) Fairbank, Cambridge y R. Q. Crellin, London

Sir Thomas Fairbank, uno de los fundadores de la cirugía ortopédica británica moderna, se estableció en Londres durante la primera parte del presente siglo. Logró un reconocimiento duradero por su clásico *Atlas of General Affections of the Skeleton* ².

Thomas Fairbank nació en 1876 en Windsor, donde su padre era médico general. Estudió en el Epsom College y se graduó en Medicina en el Charing Cross Hospital en 1898. Fairbank planeó convertirse en cirujano maxilar y obtuvo un diploma en odontología. Su carrera fue interrumpida por la Guerra de los Bóeres y se ofreció como voluntario para el servicio en Sudáfrica, donde conoció a muchas luminarias, incluidos Lord Roberts, Lord Kitchener, Rudyard Kipling y Conan Doyle. Su diario escrito a mano, que está en posesión de su familia, da un relato gráfico de sus experiencias militares; sin duda, estas lo influenciaron para seguir una carrera en cirugía después de su regreso a Inglaterra ^{3,4}.

Fairbank fue entrenado en cirugía en el Hospital

for Sick Children, Great Ormond Street y, en 1906, fue nombrado cirujano ortopédico del Charing Cross Hospital. Su carrera fue nuevamente interrumpida, esta vez por la Primera Guerra Mundial y, en 1915, mientras estaba con el Royal Army Medical Corps, organizó un hospital militar en Grecia.

Sus esfuerzos fueron reconocidos con la concesión de la Orden de Servicios Distinguidos. Después de la desmovilización, Fairbank se convirtió en el primer cirujano ortopédico designado en el King's College Hospital de Londres, donde estableció y desarrolló los servicios ortopédicos especializados.

Fairbank ocupó altos cargos en sociedades académicas y recibió numerosos honores y premios, incluido el título de caballero. Siempre fue cortés y amable, con total integridad. Sus estudiantes y posgraduados lo tenían en alta estima y lo llamaban cariñosamente “el tío Tom” (¡aunque nunca en su cara!). Se retiró de King's en 1936, pero la guerra

volvió a perturbar su vida y, en 1939, fue reincorporado para supervisar la sección de ortopedia de los servicios médicos de emergencia. Después del armisticio, a la edad de 69 años, volvió a la práctica de consultoría en Harley Street, pero el aumento de la sordera finalmente obligó a su jubilación. Luego continuó su análisis de los datos clínicos y radiográficos de pacientes con trastornos óseos raros, que había acumulado durante los 30 años anteriores, y publicó su famoso Atlas en 1951². El material original reposa ahora en la “Colección Fairbank” del Instituto de Ortopedia de Londres.

Fairbank tuvo realización en su vida personal y profesional; su hijo se convirtió en un eminente cirujano ortopédico y su nieto ha ingresado a la misma especialidad. Murió el 26 de febrero de 1961 a la edad de 84 años³.

NOMENCLATURA

En 1947, Fairbank publicó una descripción de la displasia epifisaria múltiple, describiendo el curso clínico y enfatizando la distribución anatómica y las apariencias radiológicas de las anomalías esqueléticas¹. La condición se discutió y describió en su Atlas y, posteriormente, en los informes que siguieron, su nombre se asoció con el trastorno. Ha habido controversia sobre la ortografía del título; Fairbank sostuvo la opinión de que “epiphysialis” era lingüísticamente correcto, pero la forma “epiphysealis” ha ganado aceptación general.

Con una división sindrómica adicional, se ha reconocido una forma “Ribbing” de displasia epifisaria múltiple, pero este epónimo no se usa mucho. Ahora se ha hecho evidente que existe una heterogeneidad considerable. El fenotipo es muy variable y los límites sindrómicos no siempre son claros.

El término “enfermedad de Fairbank” también se ha utilizado para una condición diferente: la “hiperostosis generalizada con estrías”. A este trastorno no se le ha otorgado identidad sindrómica y, en este contexto, el epónimo es redundante.

REFERENCES

1. Fairbank T. Dysplasia epiphysialis multiplex. Br J Surg. 1947;34(135):225-32.

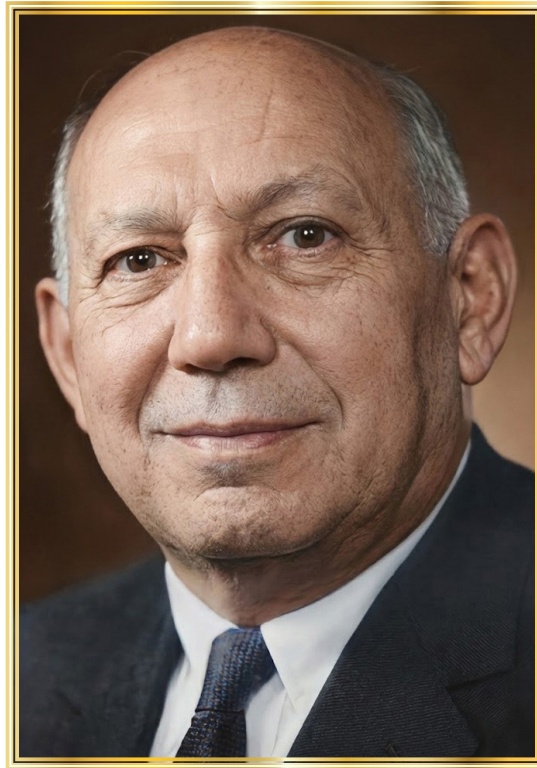
2. Fairbank T. An atlas of general affections of the skeleton. Londres: Livingstone; 1951.

3. Obituary: Sir Thomas Fairbank, DSO, OBE, MS, FRCS. Lancet. 1961;1(7176):566.

4. Obituary: Sir Thomas Fairbank, 1876-1961. J Bone Joint Surg Br. 1961;43-B(3):595-7.

HENRY LEWIS JAFFE.

(1986-1979)



From: *J Bone Joint surg [Am]* (1979) 61:632-633 Courtesy: *Journal of Bone and Joint Surgery, Boston, Massachusetts*

Jaffe fue uno de los patólogos óseos modernos más distinguidos. Estuvo activo en Nueva York, Estados Unidos, a mediados del presente siglo. Henry Jaffe nació en Nueva York en 1896 y se graduó en la Escuela Universitaria de Medicina de esa ciudad en 1920. Después de su pasantía, ocupó un puesto júnior en patología en el Hospital Montefiore. Su impulso, entusiasmo y brillantez intelectual pronto atrajeron la atención y, a la edad de 28 años, Jaffe fue nombrado patólogo y director de laboratorios del Hospital de Enfermedades de las Articulaciones. Ocupó este cargo hasta su jubilación 40 años después.

Jaffe era un histopatólogo hábil e hizo numerosas contribuciones científicas de alta calidad para comprender la fisiopatología de la enfermedad ósea endocrina y la patología del desarrollo del esqueleto. Publicó más de 130 artículos médicos y escribió dos libros clásicos: *Tumors and Tumorous Conditions of Bones and Joints* (1958) y *Enfermedades Metabólicas, Degenerativas e Inflamatorias de Huesos*

y Articulaciones (1972). Este último representó la culminación del trabajo de su vida y se basó en el material acumulado durante su larga carrera. En su obituario se afirmó que “puso orden en el caos de la patología ósea”.

Jaffe fue una leyenda en su propio tiempo y fue conocido por su carácter enérgico y sus puntos de vista firmes. En 1951, se dedicó a Jaffe una edición conmemorativa del Boletín del Hospital de Enfermedades Articulares en el 25.º aniversario de su nombramiento. Contenía 34 artículos originales y representaba un tributo a sus destacadas contribuciones.

Jaffe pasó su tiempo disfrutando de la jardinería, la música y la compañía de su familia. Murió el 12 de enero de 1979 a la edad de 82 años.

NOMENCLATURA

En 1942, en colaboración con Louis Lichtenstein, Jaffe publicó un artículo titulado “Displasia fibrosa del hueso” con el subtítulo “Una condición que afecta

a uno, varios o muchos huesos, cuyos casos más graves pueden presentar pigmentación anómala de la piel, desarrollo sexual prematuro, hipertiroidismo u otras anomalías extraesqueléticas". Esta revisión se basó en estudios clínicos, radiológicos e histológicos de 23 casos. En el mismo año, Jaffe también publicó una descripción de un fibroma óseo no osteogénico, lo que generó cierta confusión nosológica.

Se empezó a utilizar el epónimo conjunto y, aunque Lichtenstein había escrito un artículo anterior sobre la displasia fibrosa en 1938 y fue el primer autor de la revisión de 1942, sus nombres suelen presentarse en orden alfabético de precedencia.

Desde entonces han surgido problemas semánticos por el uso preferencial de títulos como "síndrome de Albright", "síndrome de McCune-Albright" y "displasia fibrosa poliostótica". Estas designaciones están justificadas en virtud de la prioridad histórica, pero han llevado a una mayor confusión. La existencia de otro trastorno distinto y separado, la osteodistrofia hereditaria de Albright, complica aún más este problema.

La convención actual es reservar el epónimo "Jaffe-Lichtenstein" para la displasia fibrosa aislada y utilizar el nombre de "síndrome de McCune-Albright" cuando se asocia a pigmentación cutánea y precocidad sexual. Este formato es inexacto con respecto a las descripciones de casos originales y la incertidumbre con respecto a la naturaleza distintiva de las formas ostensiblemente diferentes de la condición. Sin embargo, el empleo de los epónimos separados de esta manera ha sido codificado en la Nomenclatura de París de Enfermedades Constitucionales de los Huesos. Hasta que se hayan resuelto las cuestiones de la patogenia y la identidad sindrómica, este arreglo representará un compromiso razonable.

Referencias

1. Obituary. Henry L. Jaffe, 1896-1979. *J Bone Joint Surg Am.* 1979 Jun;61(4):632-3.
2. Jaffe HL. *Tumors and Tumorous Conditions of the Bones and Joints.* Philadelphia: Lea & Febiger; 1958.

3. Jaffe HL. *Metabolic, Degenerative, and Inflammatory Diseases of Bones and Joints.* Philadelphia: Lea & Febiger; 1972.
4. Tribute to Dr. Henry L. Jaffe. *Bull Hosp Joint Dis.* 1951 Oct;12(2):1-508.
5. Lichtenstein L, Jaffe HL. Fibrous dysplasia of bone: a condition affecting one, several or many bones, the graver cases of which may present abnormal pigmentation of skin, premature sexual development, hyperthyroidism or other extraskeletal abnormalities. *Arch Pathol.* 1942;33(6):777-806.
6. Jaffe HL, Lichtenstein L. Non-osteogenic fibroma of bone. *Am J Pathol.* 1942 Mar;18(2):205-21.

MAURICE ÉMILE JOSEPH LAMY.

(1895-1975)



Foto: <https://www.researchgate.net/f>

U Maurice Lamy, una figura emblemática en la historia de la genética médica, inició su carrera con un enfoque en la pediatría, trabajando en el prestigioso Hospital de los Niños Enfermos (Hôpital des Enfants Malades) en París¹. Su interés y su trayectoria profesional tomaron un giro significativo bajo la influencia de su mentor, Robert Debré, un reconocido pediatra francés que jugó un papel crucial en orientar a Lamy hacia el estudio de los trastornos hereditarios².

Ya en 1943, Lamy estaba explorando las implicaciones genéticas en la medicina, una visión pionera para la época³. Su perspicacia y su capacidad para anticipar la relevancia de la genética en la comprensión de las enfermedades humanas lo llevaron a ser reconocido como uno de los primeros en el campo. Con una meticulosa labor, procedió a catalogar las condiciones genéticas, y su obra fue fundamental en establecer un sistema para identificar y clasificar

enfermedades hereditarias^{1,3}.

La colaboración fue un pilar en la carrera de Lamy. Junto con colegas como Weil, de Grouchy y, por supuesto, Pierre Maroteaux, contribuyó a importantes descubrimientos en áreas como las anemias hemolíticas congénitas, las aberraciones cromosómicas y las mucopolisacaridosis⁴. El síndrome de Maroteaux-Lamy, una enfermedad hereditaria que afecta al metabolismo, sigue siendo testimonio de estas colaboraciones fructíferas⁵.

El reconocimiento de sus contribuciones y su liderazgo en el campo culminó con su nombramiento como profesor de Genética Médica en 1950⁶. Con este papel, Lamy fue pionero en la institucionalización de la genética en la educación médica y en la investigación. La fundación de un centro de genética que adquirió fama internacional refleja su compromiso no solo con la ciencia, sino también con la creación de instituciones duraderas que continúan su legado^{1,6}.

Su eminencia en el campo fue más allá de Fran-

cia, como lo demuestra su rol en la organización del Cuarto Congreso Internacional de Genética Humana en 1971, donde fungió como presidente, subrayando su estatura como figura prominente a nivel mundial en la genética⁷.

Al retirarse en 1967, Maurice Lamy dejó un legado duradero, evidenciado por el hecho de que fue sucedido por su discípulo, Maroteaux. Falleció en 1975, pero su influencia perdura, como lo atestiguan los obituarios y tributos que reconocen su contribución a la medicina⁸. Su trabajo pionero en la genética médica sigue inspirando a generaciones de médicos e investigadores, y su nombre está indisolublemente vinculado al progreso de la pediatría y la genética en la medicina moderna^{6,8}.

REFERENCIA

1. Maroteaux P. Maurice Lamy (1895-1975). *Nouv Presse Med.* 1975;4(41):2894.
2. Debré R. *L'Honneur de vivre*. Paris: Stock/Hermann; 1974.
3. Lamy M. *Les applications de la génétique à la médecine*. Paris: Doin; 1944.
4. Maroteaux P, Lamy M. La pycnodysostose. *Presse Med.* 1962;70:999-1002.
5. Maroteaux P, Lamy M. A new type of mucopolysaccharidosis. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1965;1:129-33.
6. McKusick VA. Maurice Lamy (1895-1975). *Am J Hum Genet.* 1976;28(1):74-5.
7. IVème Congrès International de Génétique Humaine, Paris, 6-11 Septembre 1971. *J Genet Hum.* 1971;19(2):183-4.
8. Frezal J. Maurice Lamy (1895-1975). *Arch Fr Pediatr.* 1975;32(8):689-91.

ANDRÉ LÉRI.

(1875-1930)



Foto: <https://biografiasmedicasilustradas.blogspot.com/2022/09/dr-andre-leri.html>

Fue un destacado médico francés cuyo legado trasciende a través de diversas especialidades médicas. Nacido en 1875, Léri se distinguió en neurología, oftalmología y psiquiatría, con una notable contribución a la comprensión de los trastornos óseos¹. Su versatilidad como médico e investigador le permitió explorar y contribuir a varios campos con distinciones notables durante su carrera en París.

Léri es particularmente reconocido por su trabajo en los trastornos esqueléticos, incluida la pleonosteosis, que hoy lleva su nombre. Este trastorno se caracteriza por una estatura reducida, una limitación generalizada de la movilidad articular y contracturas causadas por el engrosamiento de la fascia palmar y plantar, heredándose de manera autosómica dominante².

En el transcurso de su carrera, Léri publicó investigaciones significativas, incluyendo su tesis doctoral sobre cambios oculares en la tabes dorsal, que es una

forma de neurosífilis que afecta la médula espinal³. Además, colaboró con Pierre Marie, un renombrado neurólogo, en el estudio de la espondilitis anquilosante, una enfermedad que causa la fusión de las vértebras⁴.

Su nombre también se asocia a la delimitación de otros trastornos óseos, como la melorreostosis y la discondrosteosis, lo que indica la amplitud de su trabajo en el campo de la patología esquelética^{5,6}. Sin embargo, es la pleonosteosis de Léri la que se ha convertido en un punto de referencia importante en la genética médica, demostrando el impacto duradero de su obra.

Léri enfrentó un diagnóstico personal de enfermedad ósea maligna en 1929 y, a pesar del avance de su enfermedad, mostró una dedicación inquebrantable a su profesión. Continuó con sus actividades clínicas y se aseguró de organizar su departamento y laboratorios para su sucesor, mostrando una entrega admirable hasta el final⁷.

Falleció en el verano de 1930, a los 55 años, pero

su compromiso con la medicina y su influencia perduran. La referencia de su trabajo, “Une maladie congénitale et héréditaire de l’ossification: La pléonostéose familiale”, publicada en 1921, sigue siendo un documento esencial para entender la enfermedad que lleva su nombre y destaca su contribución a la comprensión de las enfermedades hereditarias del sistema óseo [2,7](#).

REFERENCIAS

- 1.** Beighton P, Beighton G. The Man Behind the Syndrome. 2nd ed. New York: Springer-Verlag; 1991.
- 2.** Léri A. Une maladie congénitale et héréditaire de l’ossification: la pléonostéose familiale. Bull Mem Soc Med Hop Paris. 1921;45:1228-30.
- 3.** Léri A. Sur les altérations de la rétine et du nerf optique dans le tabès [Tesis doctoral]. Paris: G. Steinheil; 1904.
- 4.** Marie P, Léri A. La spondylose rhizomélrique. En: Marie P, editor. Travaux et mémoires. Paris: Masson; 1926. p. 41-52.
- 5.** Léri A, Joanny J. Une affection non classée: la mélorhéostose. Bull Mem Soc Med Hop Paris. 1922;46:1141-5.
- 6.** Léri A, Weill J. Une affection congénitale et héréditaire du squelette: la dyschondrostéose. Bull Mem Soc Med Hop Paris. 1929;53:1491-4.
- 7.** Obituary: André Léri (1875-1930). Presse Med. 1930;38:1203.

PIERRE HENRI JOSEPH MAROTEAUX

(1926–2019)



Foto: <https://maladiesrares-necker.aphp.fr/>

Es una figura destacada en el ámbito de la genética médica, nacido en la ciudad de Versailles en 1926. Su formación médica culminó en la Universidad de París en 1952, y desde entonces enfocó su carrera profesional en la genética, especializándose en la investigación y la educación¹. Maroteaux se desempeñó como director de investigación en el prestigioso Centro Nacional de Investigación Científica (CNRS), situado en el Hôpital des Enfants Malades de París.

El síndrome que lleva parcialmente su nombre, Maroteaux-Lamy o mucopolisacaridosis tipo VI, es un claro ejemplo de su interés en la delineación sindrómica, es decir, en la definición precisa de los síndromes basándose en sus manifestaciones clínicas y patológicas². Este síndrome se manifiesta con características como enanismo, opacidad corneal y, notablemente, un intelecto que permanece normal. Es un trastorno de herencia autosómica recesiva, lo que implica que ambos padres deben ser portado-

res del gen defectuoso para que se manifieste en su descendencia^{2,3}.

A lo largo de su carrera, Maroteaux desempeñó un papel importante en la investigación de las condrodisplasias, que son trastornos que afectan al crecimiento del cartílago y del hueso. Este interés se vio reflejado en su trabajo como coordinador del Comité Internacional para la Nomenclatura de Enfermedades Constitucionales de los Huesos, una posición que requiere una comprensión profunda tanto de la genética como de la ortopedia⁴.

Además de sus contribuciones a la ciencia y la medicina mediante la investigación y la delineación sindrómica, Maroteaux fue un prolífico escritor que publicó numerosos artículos científicos. Su obra “Maladies Osseuses de l’Enfant” de 1982 se considera una monografía clásica en su campo, y su trabajo ha tenido un impacto significativo en cómo los médicos y científicos entienden y tratan las enfermedades óseas en los niños⁵.

También está relacionado con la identificación de otros trastornos hereditarios del esqueleto, como la displasia acromesomélica y la pseudoacondroplasia⁶. La investigación y publicaciones de Maroteaux han sido fundamentales para el diagnóstico y manejo de estas condiciones complejas.

Su trabajo publicado en 1963, en colaboración con Lévêque, Marie y Lamy, que describió una nueva displasia con la excreción urinaria de condroitín sulfato B, representa una contribución crucial al campo de la genética médica y subraya la importancia del trabajo colaborativo en la ciencia [2].

La contribución de Pierre Maroteaux al mundo de la medicina genética es invaluable, y su legado continúa influenciando la forma en que se estudian y tratan las enfermedades genéticas en todo el mundo [1,7]

REFERENCIA

1. Beighton P, Beighton G. The Man Behind the Syndrome. 2nd ed. New York: Springer-Verlag; 1991.
2. Maroteaux P, Lévêque B, Marie J, Lamy M. Une nouvelle dysostose avec élimination urinaire de chondroïtine-sulfate B. Presse Med. 1963;71:1849-52.
3. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editores. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8a ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3421-52.
4. Maroteaux P. Nomenclature internationale des maladies osseuses constitutionnelles. Ann Radiol (Paris). 1970;13(7):455-64.
5. Maroteaux P. Maladies osseuses de l'enfant. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 1982.
6. Maroteaux P, Lamy M. Les formes pseudo-achondroplasiques des dysplasies génito-épiphysaires. Presse Med. 1959;67:383-6.
7. Obituary: Pierre Maroteaux (1926-2019). Société Française de Génétique Humaine (SFGH); 2019.

JOHN C. MELNICK.

(1928–2008)

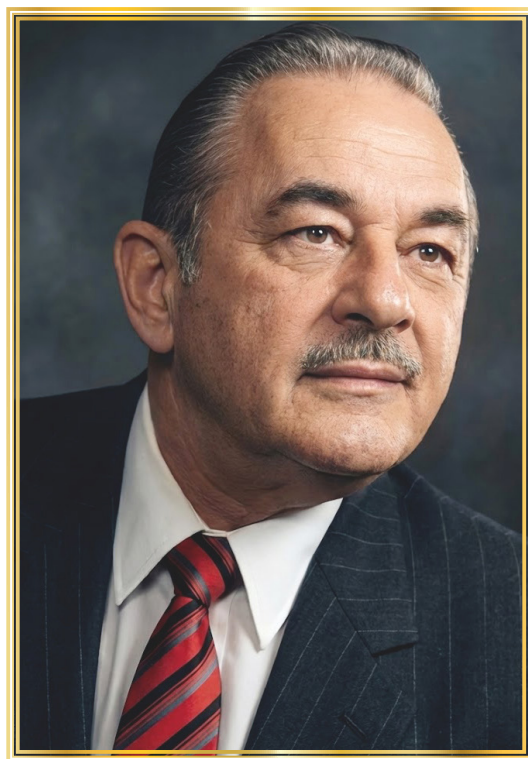


Foto: Dr. John C. Melnick. Cortesía de Bob on Books y el archivo histórico de la Sociedad de Historia del Valle de Mahoning.

U Fue un destacado médico especializado en radiología, conocido principalmente en el campo médico por su codescubrimiento del síndrome de Melnick-Needles, también conocido como osteodisplasia¹. Este síndrome es una condición genética que afecta principalmente al esqueleto, caracterizado por una apariencia facial distintiva y baja estatura, junto con una serie de anomalías esqueléticas². Este trastorno se transmite de forma dominante (específicamente ligada al cromosoma X), lo que significa que solo se necesita una copia del gen mutado para que se manifieste la enfermedad [3].

Melnick nació en Youngstown, Ohio, y tras completar su educación inicial en su ciudad natal, prosiguió sus estudios en medicina en la Universidad Case Western Reserve, graduándose como médico en 1955⁴. Su carrera médica se interrumpió brevemente por el servicio militar, tras lo cual regresó a Youngstown para especializarse en radiología.

Con el tiempo, Melnick ascendió a posiciones de liderazgo, convirtiéndose en el presidente del departamento de radiología y director de medicina nuclear en el Southside Medical Center⁴. Además de su contribución a la medicina, Melnick tenía un fuerte interés en la historia local de su área natal, lo que lo llevó a publicar dos libros que exploran este tema⁵.levó a publicar dos libros que exploran este tema.

La investigación que llevó al reconocimiento del síndrome de Melnick-Needles fue publicada en 1966, coautorizada con C. F. Needles¹. En su estudio, examinaron dos familias, abarcando cuatro y tres generaciones respectivamente, donde se identificó este trastorno óseo previamente no diagnosticado. Este estudio se convirtió en un punto de referencia en el diagnóstico y comprensión de las displasias óseas⁶.

La publicación de su trabajo en el American Journal of Roentgenology fue un hito importante en su carrera y en la literatura médica, proporcionando una

base crucial para el diagnóstico y manejo de este raro trastorno¹. A pesar de que su carrera en medicina es eminentemente notable, la pasión de Melnick por su comunidad y su historia también destaca, mostrando la diversidad de sus intereses y su compromiso con el servicio público y la educación^{4,5}.

REFERENCE

1. Melnick JC, Needles CF. An undiagnosed bone dysplasia. A two family study of 4 generations and 3 generations. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1966;97(1):39-48.
2. Gorlin RJ, Knierim RW. Melnick-Needles syndrome: report of a case and review of the literature. *Am J Med Genet*. 1982;13(1):51-7.
3. Robertson SP, Twigg SR, Sutherland-Smith AJ, Biancalana V, Gorlin RJ, Horn D, et al. Localized compressional deformities of the skeletal system: Melnick-Needles syndrome. *Nat Genet*. 2003;33(4):487-91.
4. Case Western Reserve University School of Medicine. Alumni Directory and Historical Records. Cleveland: CWRU; 2008.
5. Melnick JC. The History of Youngstown and the Mahoning Valley. Youngstown: Youngstown Historical Society; 1976.
6. Beighton P, Beighton G. Melnick, J. C. (1928-2008). En: *The Man Behind the Syndrome*. 2a ed. Berlín: Springer; 1991. p. 112.

EDWIN PYLE

(1891-1961)



Foto: Dr. Edwin Francis Pyle. Cortesía de Find A Grave (Memorial #152461157). Imagen de archivo histórico familiar.

Refleja la vida de un médico dedicado que hizo una contribución significativa a la ortopedia. Su legado perdura en la denominación de la enfermedad de Pyle, un trastorno óseo que se identificó gracias a su meticulosa observación clínica¹. Este reconocimiento de su trabajo a través del nombre de la enfermedad es un testimonio de la importancia de su descubrimiento.

Después de su formación y servicio en la Primera Guerra Mundial, Pyle continuó su carrera en la ciudad de Nueva York, lo que le permitió estar en el centro de un próspero entorno médico². Su asociación con hospitales de renombre como el St. Luke's y el Waterbury Hospital en Connecticut sugiere que fue un médico respetado en su campo³.

La publicación del caso de desarrollo óseo inusual en el Journal of Bone and Joint Surgery en 1931 marcó la primera vez que se describió la enfermedad de Pyle¹. Este hallazgo resalta la importancia de

la publicación y el intercambio de conocimientos en la comunidad médica, algo que ha permitido que su nombre se mantenga en el recuerdo.

La muerte de Edwin Pyle por complicaciones de una infección muestra la vulnerabilidad incluso de aquellos que dedicaron su vida a la medicina³. A pesar de los riesgos inherentes a la profesión, especialmente en aquellos tiempos en que las infecciones podían ser más difíciles de manejar que hoy, la pasión por la medicina y la cirugía ortopédica lo llevó a contribuir significativamente a su especialidad.

Hoy, su nombre no solo está asociado a la enfermedad de Pyle, sino que también simboliza el impacto duradero que un médico puede tener en su campo, subrayando la importancia de la observación clínica cuidadosa y el informe meticuloso para el avance de la medicina.

La trayectoria de Edwin Pyle refleja no solo su competencia como cirujano ortopédico, sino también su aguda capacidad para discernir patrones clínicos

inusuales, culminando en el reconocimiento de un nuevo trastorno óseo⁴. Su compromiso con la medicina se mantuvo inquebrantable hasta su muerte, y aunque las enfermedades que acabaron con su vida siguen siendo desafíos médicos, su legado perdura en la literatura médica y en la práctica clínica. La enfermedad de Pyle sigue siendo un área de interés para los médicos y la investigación médica, sirviendo como un recordatorio de la contribución atemporal de los médicos a la ciencia médica y a la mejora de la atención al paciente⁵. Su historia es una inspiradora mezcla de servicio, descubrimiento y legado duradero.

REFERENCIA

1. Pyle E. A case of unusual bone development. J Bone Joint Surg. 1931;13(4):874-6.
2. Beighton P, Beighton G. Pyle, E. (1891-1961). En: The Man Behind the Syndrome. Berlín: Springer; 1986. p. 144.
3. Obituary: Edwin Pyle, M.D., 1891-1961. J Bone Joint Surg Am. 1962;44-A:1030.
4. Bakwin H, Krida A. Familial metaphyseal dysplasia. Am J Dis Child. 1937;53(6):1521-7.
5. Turra S, Gigante C, Pavanini G, Bisinella G. Pyle's disease: a case report and a review of the literature. J Pediatr Orthop B. 2000;9(4):245-50.

VICTOR STANESCU.

(1923–2005)

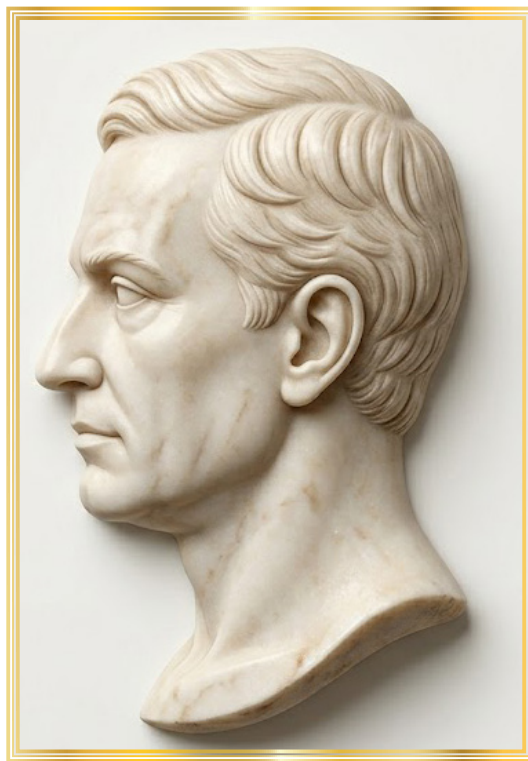


Foto: Victor Stanescu (1923-2005). Cortesía de los archivos del Hôpital Necker-Enfants Malades, París, Francia.

La osteosclerosis familiar de Stanescu, identificada y caracterizada por Victor Stanescu, es un trastorno genético notable por signos de baja estatura y braquicefalia, junto con una marcada esclerosis y un ensanchamiento distintivo de las cortezas de los huesos tubulares¹. La condición sigue un patrón de herencia autosómica dominante (aunque algunas variantes relacionadas presentan otros patrones), lo que implica que la manifestación puede ocurrir en varias generaciones de una misma familia².

Nacido en el corazón de Rumanía en 1923, Victor Stanescu completó su educación médica en la prestigiosa Universidad de Bucarest en 1949, un tiempo de gran cambio y desafío en Europa del Este³. Pronto mostró una habilidad excepcional en el campo de la endocrinología pediátrica y fue nombrado líder del departamento homónimo en el Instituto de Endocri-

nología de Bucarest. Allí, junto con su esposa, la Dra. Ritta Stanescu, se embarcó en una travesía científica que le llevaría a documentar en profundidad la histopatología de la placa de crecimiento en una serie de síndromes genéticos, proporcionando un invaluable mapa clínico para futuras generaciones de endocrinólogos pediátricos^{3,4}.

La obra de los Stanescu no se limitó a los confines de Rumanía. En 1969, en busca de libertad y mejores oportunidades de investigación, emigraron a Leiden, Países Bajos. Allí, Victor Stanescu continuó su búsqueda del conocimiento en el ámbito biomédico, enfocándose especialmente en el estudio del cartílago³. Fue en París donde, dos años más tarde, se unió al equipo del Hôpital des Enfants Malades como investigador principal. Junto con su esposa y bajo la tutela de personalidades como Pierre Maroteaux, se sumergió en la histopatología, histoquímica, bioquímica y ultraestructura de la condrodysplasia humana y las placas de crecimiento displásicas⁵.

El grupo de investigación de Stanescu alcanzó un renombre mundial por sus sofisticadas y meticulosas investigaciones, que no solo contribuyeron al campo de la genética ósea, sino que también ayudaron a establecer las bases de las terapias modernas para los trastornos del esqueleto³. La pasión de Stanescu por desentrañar los misterios de las enfermedades genéticas del crecimiento y su compromiso con la medicina hicieron de su carrera una de las más influyentes en la endocrinología pediátrica del siglo XX.

La huella de Stanescu en la ciencia médica sigue viva, y su legado continúa inspirando a investigadores y clínicos que buscan comprender mejor los mecanismos subyacentes de las enfermedades óseas hereditarias. Su trabajo pionero en la osteosclerosis familiar ha abierto nuevas vías para el diagnóstico y tratamiento de estas complejas afecciones⁶. Su historia es un testimonio del impacto duradero que un científico dedicado puede tener en su campo, incluso ante la adversidad y el cambio político³.

REFERENCE

1. Stanescu V, Maximilian C, Poenaru S, Florea I, Stanescu R, Ionesco V, et al. Syndrome héréditaire dominant, accompagnant une ostéosclérose polyépiphysaire, un retard de croissance et une endocrinopathie complexe. *Rev Fr Endocrinol Clin Nutr Metab.* 1963;4:219-31.
2. Dipierri JE, Guzman AS. Stanescu's osteosclerosis: a new case. *J Med Genet.* 1984;21(6):468-71.
3. Maroteaux P. In memoriam: Victor Stanescu (1923-2005). *Arch Pediatr.* 2005;12(11):1665.
4. Stanescu V, Stanescu R, Maroteaux P. Morphological and biochemical studies of the growth cartilage in osteochondrodysplasias. *Arch Fr Pediatr.* 1977;34(7 Suppl):1-80.
5. Stanescu V, Stanescu R, Maroteaux P. Etude morphologique et biochimique du cartilage de croissance dans les ostéochondrodysplasies. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1977;44(10):535-52.

6. Bonafe L, Mittaz L, Ballhausen D, Superti-Furga A. The Stanescu type of osteosclerosis: clinical and radiological follow-up. *Am J Med Genet A.* 2003;121A(1):70-4.

MICHAEL P. WHYTE

(1946–presente)



Foto: Tomada de la página web de la División de Endocrinología, Metabolismo e Investigación de Lípidos de la Universidad de Washington en St. Louis [1].

Es un reconocido experto en trastornos esqueléticos. Ha sido miembro de la División de Enfermedades Óseas y Minerales del Hospital Barnes-Jewish en St. Louis, Missouri, EE. UU., durante 40 años ². Durante su carrera académica extraordinariamente exitosa, Whyte ha establecido un programa único para la investigación avanzada y la atención al paciente que ha definido literalmente el campo en las últimas cuatro décadas, y ha contribuido al conocimiento fundamental sobre trastornos innatos del metabolismo y displasias esqueléticas ².

Este conocimiento ha proporcionado la base para el desarrollo de nuevas terapias para algunos trastornos óseos de base genética, particularmente la osteogénesis imperfecta, la hipofosfatasia y el raquitismo hipofosfatémico ². Durante su carrera de 50 años, Whyte ha publicado más de 340 artículos de investigación originales ².

Su trabajo ha tenido un impacto y valor enormes en los pacientes y sus familias con trastornos óseos

raros que han confiado en su cuidado durante décadas². El Centro de Enfermedades Óseas Metabólicas y de Investigación Molecular en los Hospitales Shriners para Niños en St. Louis ha sido un faro global para las enfermedades óseas metabólicas².

Después de su nombramiento inicial como instructor en medicina en 1979, Whyte ascendió rápidamente en la Universidad de Washington. Fue promovido a profesor de medicina (1991), pediatría (1992) y genética (1997). Fue el fundador (1982) y director de la Unidad de Investigación Metabólica, luego transformada en el Centro para la Enfermedad Ósea Metabólica y la Investigación Molecular (CMBDMR) de los Hospitales Shriners para Niños en St. Louis^{2,3}.

Durante toda su carrera, Whyte ha dedicado consistentemente su tiempo a la misión educativa de la División de Enfermedades Óseas y Minerales dando conferencias, participando activamente en semina-

rios y congresos y, lo más importante, interactuando directamente con los investigadores en todos los niveles, desde estudiantes hasta profesores^{1,4}.

REFERENCIAS

- 1.** Division of Endocrinology, Metabolism & Lipid Research. Michael P. Whyte, MD [Internet]. St. Louis: Washington University School of Medicine; c2026 [citado 9 ene 2026]. Disponible en: <https://endocrinology.wustl.edu/people/michael-p-whyte-md/>
- 2.** Division of Bone and Mineral Diseases. Michael P. Whyte, MD, Appointed Emeritus Professor of Medicine [Internet]. St. Louis: Washington University School of Medicine; 2023 [citado 9 ene 2026]. Disponible en: <https://bonehealth.wustl.edu/michael-p-whyte-md-appointed-emeritus-professor-of-medicine/>
- 3.** Shriners Children's St. Louis. Metabolic Bone Disease and Molecular Research [Internet]. St. Louis: Shriners Children's; c2026 [citado 9 ene 2026]. Disponible en: <https://www.shrinerschildrens.org/en/locations/st-louis/about-us/metabolic-bone-disease>
- 4.** Institute of Clinical and Translational Sciences. Michael P. Whyte, MD - Washington University in St. Louis [Internet]. St. Louis: ICTS; c2026 [citado 9 ene 2026]. Disponible en: <https://icts.wustl.edu/people/michael-p-whyte-md/>

GEORGES GILLES DE LA TOURETTE

(1855-1904)



From: Guilly P (1982) *Gilles de la Tourette*. In: Clifford Rose F, Bynum WF (eds) *Historical aspect of the neurosciences*

Courtesy: Raven Press, New York

BIOGRAFÍA

Gilles de la Tourette fue miembro del famoso grupo de neurólogos franceses del Hôpital de la Salpêtrière de París en las últimas décadas del siglo XIX [1].

Gilles de la Tourette nació en una familia de médicos el 30 de octubre de 1855 en Saint-Gervais-les-Trois-Clochers, un gran pueblo de Poitou, Francia^{1,2}. Evidentemente, era un “niño superdotado” y combinaba un rendimiento escolar brillante con una aptitud para la disrupción. Tourette comenzó sus estudios de medicina en Poitiers a la edad de 16 años y posteriormente se mudó a París y se convirtió en médico de cabecera del gran Charcot¹. En esta fase de su vida, un contemporáneo lo describió como un joven “jovial y exuberante con una voz fuerte. Muy ardiente, pero poco paciente porque, sobreexcitado, se enfadaba ante la menor discusión”³.

Tourette sentía una gran admiración por Charcot, quien a su vez lo consideraba su alumno más prometedor y, por lo tanto, progresó constantemente en la escala académica¹. Tourette fue un maestro talentoso y un escritor prolífico. Produjo una corriente interminable de artículos, folletos y libros sobre muchos temas fuera de sus campos especiales de neurología y psiquiatría².

Léon Daudet, estudiante de medicina y amigo del hijo de Charcot, Jean —quien posteriormente se convirtió en explorador—, se encontró con Tourette en la Salpêtrière y lo describió como “feo como un ídolo de Papúa con mechones de cabello pegados”³. Tourette tenía una energía ilimitada; Sigmund Freud asistió a las conferencias de Tourette durante este periodo y posiblemente fue influenciado por su trabajo sobre la hipnosis⁴.

Tourette escribió y habló públicamente sobre una amplia variedad de temas, incluidos el arte, la literatura

y el mesmerismo¹. No respetaba ni a las personas ni a las convenciones. Publicó un artículo sobre la histeria en el ejército alemán, sin tener en cuenta la ira de Bismarck, y luego llamó la atención del público sobre las deplorables condiciones en los hospitales flotantes británicos amarrados en el río Támesis².

En 1896, Tourette recibió un disparo en la cabeza en su consultorio por una joven paranoica (“¡merecidamente!”, pensaron algunos)^{1,2}. A partir de entonces, fluctuó entre la depresión y la hipomanía; sus publicaciones se volvieron cada vez más estridentes y poco convencionales, y se dedicó a organizar conferencias públicas sobre literatura y temas teatrales con él mismo como orador principal.

En 1902, el comportamiento perturbado de Tourette requirió su remoción de su puesto profesional y murió en un hospital psiquiátrico en Lausana en junio de 1904².

NOMENCLATURA

En 1884, Gilles de la Tourette, impulsado por su mentor, Charcot, describió a nueve pacientes que estaban afectados por tics compulsivos^{1,6}. Uno de ellos fue la marquesa de Dampierre, de quien Itard había informado anteriormente en 1825⁵. Esta dama aristocrática vivió como una reclusa y “marcada y blasfemada” hasta su muerte a la edad de 80 años.

Charcot prefirió el epónimo eufónico de “Gilles de la Tourette” y este nombre se adjuntó al trastorno¹. Sin embargo, la condición cayó en la oscuridad hasta el punto de que hubo dudas considerables sobre su identidad sindrómica hasta 1978, cuando Shapiro y su equipo de colegas publicaron una monografía completa y multidisciplinaria⁷. A partir de entonces, el síndrome de Gilles de la Tourette fue aceptado como una entidad específica, aunque ha persistido la controversia con respecto a los límites sindrómicos. Se ha sugerido que varias figuras históricas podrían haber sido afectadas, incluido el Príncipe de Condé —un miembro de la familia real francesa— y el Dr. Samuel Johnson, el cronista británico^{8,9}.

REFERENCES

1. Guilly P. Gilles de la Tourette. En: Rose FC, Bynum WF, editores. *Historical aspects of the neurosciences*. Nueva York: Raven Press; 1982. p. 397-413.

2. Enersen OD. Georges Albert Édouard Brutus Gilles de la Tourette [Internet]. Who Named It?; c2024 [citado 9 ene 2026]. Disponible en: <http://www.whonamedit.com/doctor.cfm/1155.html>

3. Daudet L. *Devant la douleur*. París: Nouvelle Librairie Nationale; 1915.

4. Freud S. Charcot. En: Strachey J, editor. *The Standard Edition of the Complete Psychological Works of Sigmund Freud, Volume III*. Londres: Hogarth Press; 1962.

5. Itard JMG. *Mémoire sur quelques fonctions involontaires des appareils de la locomotion, de la préhension et de la voz*. Arch Gen Méd (Paris). 1825;8:385-407.

6. Gilles de la Tourette G. *Étude sur une affection nerveuse caractérisée par de l'incoordination motrice accompagnée d'echolalie et de coprolalie*. Arch Neurol. 1885;9:158-200.

7. Shapiro AK, Shapiro ES, Bruun RD, Sweet RD. *Gilles de la Tourette syndrome*. Nueva York: Raven Press; 1978.

8. Murray TJ. Dr Samuel Johnson's movement disorder. Br Med J. 1979;1(6178):1610-4.

9. Singer HS. Tics and Tourette syndrome. Johns Hopkins Med J. 1982;151:30-3.

VAN BUCHEM, F.

(1898-1979)



Foto: Frans S.P. van Buchem. Cortesía del Dr. D. de Moulin, Instituto de Historia de la Medicina, Universidad Católica de Nimega, Países Bajos.

Van Buchem fue un médico holandés activo a mediados del siglo XX que contribuyó significativamente al desarrollo de la medicina interna en su país¹. Van Buchem nació en 1898 en Wognum, en el norte de Holanda, y estudió en Maastricht, donde su padre era director de la facultad de teología. Estudió medicina en Leiden, se graduó en 1921 y luego se incorporó al departamento de medicina interna del Hospital Calvarienberg en Maastricht¹. Se interesó por la cardiología y en 1924 se doctoró con una tesis titulada *El pulso venoso y algunas implicaciones para la comprensión del mecanismo de acción del corazón*². Posteriormente ejerció la medicina interna en Groninga y en 1928 se convirtió en director médico y médico jefe del nuevo Hospital St. Elisabeth en Tilburg.

En 1946, van Buchem fue llamado a la cátedra de medicina interna en Groninga, la cual ocupó hasta su jubilación¹. Restableció y revitalizó con éxito el departamento después de la interrupción causada

por la guerra y emergió como un destacado conferenciante que siempre atraía a grandes audiencias. Van Buchem participó activamente en la investigación, incluyendo un estudio a largo plazo sobre la nutrición y otros factores de riesgo en enfermedades cardíacas y vasculares¹. Publicó cuatro libros y más de 200 artículos médicos; fue miembro honorario de muchas sociedades internacionales y recibió reconocimiento por sus habilidades como médico, investigador y docente al ingresar en la Real Academia Holandesa de Artes y Ciencias. Van Buchem murió en 1979 a la edad de 81 años¹.

NOMENCLATURA

En 1955, van Buchem y sus colegas informaron sobre un hermano y una hermana holandeses con esclerosis esquelética progresiva, denominando la condición como “hiperostosis corticalis generalisata familiaris”³. En 1962 aportaron más detalles de estos

pacientes junto con otros cinco⁴ y en 1971 mencionaron ocho casos más de una comunidad endogámica en la isla de Urk, en el Zuiderzee⁵. En 1976, van Buchem y sus colegas publicaron una monografía en la que resumieron su experiencia⁶. Emplearon el título descriptivo de la condición y se inclinaron ante la opinión popular agregando modestamente el epónimo como nota al pie.

En 1966, Worth y Wollin informaron sobre la transmisión de generación en generación de una condición que denominaron “hiperostosis corticalis generalisata congénita”⁷. En realidad, describían un trastorno más leve que ahora se reconoce como una entidad separada. Estas dos condiciones se clasifican juntas como “hiperostosis endóstica”, con subdivisión en la forma autosómica dominante (o tipo Worth), que es leve, y el tipo autosómico recesivo (o tipo van Buchem), que es más grave⁸.

La evidencia reciente sugiere que la enfermedad de van Buchem y la esclerosteosis (un trastorno similar pero más grave) pueden compartir una base genética común, pero este asunto sigue siendo objeto de debate⁹.

REFERENCIAS

1. Lindeboom GA. In memoriam Prof. Dr. F.S.P. van Buchem (1898-1979). *Ned Tijdschr Geneeskd*. 1979;123(41):1813-4.
2. Van Buchem FSP. De venapols en enkele gevolgen voor het inzicht in de werking van het hart [Tesis]. Groninga: Universidad de Groninga; 1924.
3. Van Buchem FSP, Hadders HN, Ubbens R. An uncommon familial systemic disease of the skeleton: hyperostosis corticalis generalisata familiaris. *Acta Radiol*. 1955;44(2):109-19.
4. Van Buchem FSP, Hadders HN, Hansen JF, Woldring MG. Hyperostosis corticalis generalisata: report of seven cases. *Am J Med*. 1962;33(3):387-97.
5. Van Buchem FSP. Hyperostosis corticalis generalisata: eight new cases. *Acta Med Scand*. 1971;189(1-6):257-67.

6. Van Buchem FSP, Prick JJG, Jaspar HHJ. Hyperostosis corticalis generalisata familiaris (van Buchem's disease). Ámsterdam: Excerpta Medica; 1976.
7. Worth HM, Wollin DG. Hyperostosis corticalis generalisata congenita. *J Can Assoc Radiol*. 1966;17(2):67-74.
8. Beighton P, Davidson J, Durr L, Hamersma H. Sclerosteosis – an autosomal recessive sclerosing bone dysplasia. *Clin Genet*. 1977;11(1):1-7.
9. Balemans W, Patel N, Ebeling M, Van Hul E, Wuyts W, Carems J, et al. Identification of a 52 kb deletion downstream of the SOST gene in patients with van Buchem disease. *J Med Genet*. 2002;39(2):91-7.

OTTO GERHARD KARL SPRENGEL.

(1852-1915)



Foto: <https://litfl.com/otto-sprengel/>

La deformidad de Sprengel es la elevación y rotación congénitas de las escápulas [1]. La anomalía puede ser unilateral o bilateral y ocurrir aisladamente o como un componente sindrómico. Se ha informado herencia autosómica dominante en unas pocas familias².

Otto Sprengel nació el 27 de diciembre de 1852 en Waren, Mecklemburgo. Estudió medicina en Tubinga, Múnich y Rostock, obteniendo su título en la Universidad de Marburgo en 1877³. Sprengel pasó los siguientes tres años como asistente de Volkmann en Halle antes de ser nombrado director médico del Hospital Infantil de Dresde⁴. En 1896 se trasladó a Braunschweig, donde recibió el título de profesor.

El principal interés de Sprengel era la cirugía abdominal; fue un hábil cirujano y un ávido investigador en este campo, y escribió varias monografías impor-

tantes⁵. Alcanzó la eminencia en su profesión, siendo elegido en 1915 para la presidencia de la Sociedad Alemana de Cirugía (Deutsche Gesellschaft für Chirurgie) y como consejero médico privado de Braunschweig⁴.

Sprengel murió en Berlín en 1915, a la edad de 63 años, de una sepsis que contrajo mientras operaba una herida de bala en el hueso^{4,6}.

REFERENCIAS

1. Sprengel O. Die angeborene Verschiebung des Schulterblattes nach oben. Arch Klin Chir. 1891;42:545-74.
2. Wilson MG, Mikity VG, Shinno NW. Dominant inheritance of Sprengel's deformity. J Pediatr. 1971;79(5):818-21.

-
- 3.** Beighton P, Beighton G. Sprengel, O. G. K. (1852-1915). En: The Man Behind the Syndrome. Berlín: Springer; 1986. p. 229.
 - 4.** Brunzel HF. Otto Sprengel. Arch Klin Chir. 1915;106:43-5.
 - 5.** Sprengel O. Appendicitis. Stuttgart: Enke; 1906.
 - 6.** Obituary: Otto Sprengel. Br Med J. 1915;1(2823):275.

VICTOR ALMON MCKUSICK.

(1921-2008)

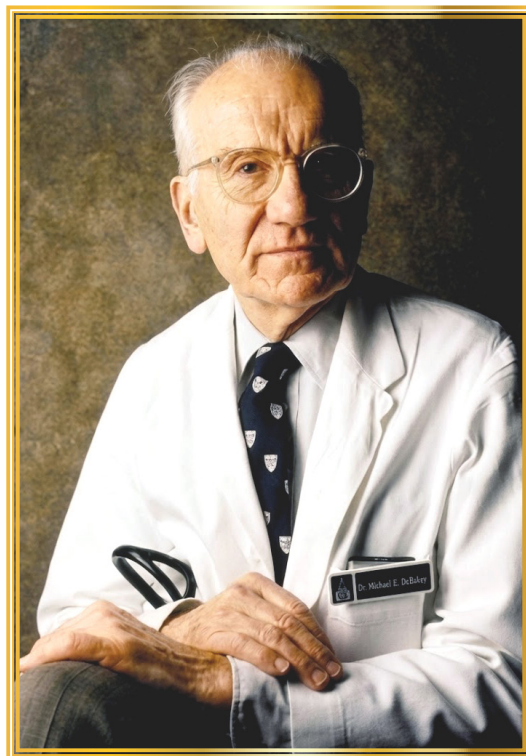


Foto: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Victor_McKusick.jpg

La condrodisplasia metafisaria tipo McKusick, anteriormente conocida como hipoplasia cartilago-cabello, es un síndrome autosómico recesivo caracterizado por enanismo de extremidades cortas, piernas arqueadas, cabello escaso e inmunodeficiencia¹.

Victor McKusick nació en Parkman, Maine, EE. UU., el 21 de octubre de 1921. Desarrolló su carrera en el Hospital Johns Hopkins de Baltimore, donde se graduó en 1946, se formó en medicina interna y cardiología y se convirtió en profesor titular en 1960². McKusick fue presidente del Departamento de Medicina desde 1973 hasta 1985, cuando retomó su puesto anterior de profesor de genética médica².

McKusick desempeñó un papel importante en el desarrollo de la genética médica y se le considera, con razón, como uno de los fundadores de esta disciplina². Estuvo involucrado en la delimitación de muchas condiciones genéticas y publicó más de 500

artículos². Las ediciones sucesivas de su catálogo de trastornos mendelianos, Herencia Mendeliana en el Hombre (Mendelian Inheritance in Man), han demostrado ser una herramienta esencial en genética clínica³, mientras que su monografía clásica Trastornos hereditarios del tejido conectivo (Heritable Disorders of Connective Tissue) representa la obra definitiva en este campo⁴. La investigación de McKusick se centró en el mapeo del genoma humano⁵. Fuera de sus actividades profesionales, McKusick se interesaba por la fotografía, los viajes, la historia y el cultivo de orquídeas².

REFERENCIA

1. McKusick VA, Eldridge R, Hostetler JA, Egeland JA, Ruangwit U. Dwarfism in the Amish. II. Cartilage-hair hypoplasia. Bull Johns Hopkins Hosp. 1965;116:285-326.

-
- 2.** Chesney Archives of the Johns Hopkins Medical Institutions. Victor Almon McKusick [Internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; c2024 [citado 9 ene 2026]. Disponible en: <https://medicalarchives.jhmi.edu/portrait/mckusick-victor-almon/>
 - 3.** McKusick VA. Mendelian Inheritance in Man: Catalogs of Autosomal Dominant, Autosomal Recessive, and X-linked Phenotypes. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1966.
 - 4.** McKusick VA. Heritable Disorders of Connective Tissue. St. Louis: CV Mosby; 1956.
 - 5.** National Library of Medicine. Victor A. McKusick: Biographical Overview [Internet]. Bethesda (MD): NLM; [citado 9 ene 2026]. Disponible en: <https://profiles.nlm.nih.gov/spotlight/jq/feature/biographical-overview>

PIERRE ROBIN

(1867-1950)



Foto: revista científica “Revue de Stomatologie”, volumen 51, números 2-3, página 120, en el año 1950.

La anomalía de Pierre Robin comprende micrognathia con paladar hendido. La anomalía puede ocurrir de forma aislada o como un componente variable de muchos síndromes genéticos¹.

Pierre Robin, el decano de los cirujanos dentales franceses, nació en 1867. Tuvo una carrera destacada y se convirtió en profesor de la Escuela Francesa de Estomatología de París². Fue editor de la Revue de Stomatologie durante muchos años y tuvo una influencia significativa en el desarrollo de su especialidad³.

Robin escribió una tesis doctoral sobre el papel de la masticación en el desarrollo de los dientes y fue autor de numerosas publicaciones en el campo de la ortodoncia⁴. Su principal interés fue la glosoptosis y, durante un periodo de 30 años, publicó más de 20 artículos y una monografía sobre la embriología, la anatomía, las complicaciones y el manejo de este trastorno^{5,6}.

Robin murió en 1950 a la edad de 83 años³.

REFERENCIA

1. Robin P. La glossoptose. Son diagnostic, ses complications, son traitement. Bull Acad Méd (Paris). 1923;89:37-41.
2. Randall P. The Robin anomaly: micrognathia, glossoptosis and cleft palate. In: Grabb WC, Rosenstein SW, Bzoch KR, editors. Cleft Lip and Palate. Boston: Little, Brown; 1971. p. 555-57.
3. Obituary. [Pierre Robin]. Rev Stomatol (Paris). 1950;51(2-3):120-1.
4. Robin P. La mastication. [Tesis Doctoral]. París: Ecole de Stomatologie de Paris; 1902.
5. Robin P. La glossoptose, un grave danger pour nos enfants. París: Gaston Doin; 1934.

-
6. Robin P. Glossoptosis due to atresia and hypotrophy of the mandible. *Am J Dis Child.* 1934;48(3):541-47.

ROBERT JAMES GORLIN.

(1923-2006)



From: *Acta Radiologica* (1921)I:129
Courtesy: *Acta Radiologica, Stockholm*

Fue un distinguido médico estadounidense, reconocido mundialmente como una de las figuras más importantes en los campos de la patología oral y maxilofacial, la genética humana y la dismorfología. Su trabajo fue fundamental para la identificación y descripción de síndromes genéticos, especialmente aquellos con manifestaciones en la cabeza y el cuello.

PRIMEROS AÑOS Y FORMACIÓN.

Robert James Gorlin nació el 11 de enero de 1923 en Hudson, Nueva York. Se graduó en la Universidad de Columbia en 1943 y, tras alistarse en el ejército durante la Segunda Guerra Mundial, fue instruido para matricularse en la escuela de odontología. Obtuvo su título de Doctor en Cirugía Dental (D.D.S.) en la Facultad de Medicina Dental de la Universidad de Washington en San Luis en 1947^{1,4}.

Aunque su formación inicial fue en odontología, pronto descubrió que su verdadera pasión era el diagnóstico y la patología. Realizó una especialización en patología en el Columbia Presbyterian Medical Center, donde encontró su vocación^{1,4}.

En 1956, el Dr. Gorlin se unió a la Facultad de Odontología de la Universidad de Minnesota, donde permanecería durante toda su carrera, convirtiéndose en una figura icónica de la institución. Fue nombrado Profesor Regente, el más alto honor académico de la universidad, y ocupó cargos en múltiples departamentos, incluyendo Pediatría, Dermatología, Patología, Obstetricia y Ginecología y Otorrinolaringología^{1,4}.

La carrera del Dr. Gorlin se caracterizó por una curiosidad insaciable y una notable capacidad de observación, lo que le llevó a ser un pionero en el campo de la sindromología. Sus principales contribu-

ciones incluyen:

IDENTIFICACIÓN DE SÍNDROMES:

Describió o ayudó a delinear más de 100 síndromes genéticos. Su trabajo fue crucial para comprender la base genética de muchas enfermedades raras.

Síndrome de Gorlin-Goltz: Su contribución más famosa es la descripción, junto al dermatólogo Robert W. Goltz en 1960, del Síndrome de Carcinoma Basocelular Nevoide, comúnmente conocido como Síndrome de Gorlin. Este trastorno se caracteriza por el desarrollo de múltiples carcinomas basocelulares a una edad temprana, quistes en los maxilares y anomalías esqueléticas.

Publicaciones: Fue un autor prolífico, con más de 600 artículos científicos y 20 libros. Su obra magna, "Syndromes of the Head and Neck", es considerada la referencia definitiva en este campo y ha sido traducida a varios idiomas.

Educador y Mentor: Fue un maestro y mentor inspirador para generaciones de estudiantes y profesionales de la salud. Era conocido por su conocimiento enciclopédico, su ingenio y su capacidad para conectar diferentes campos de la medicina.

El Dr. Gorlin recibió numerosos premios y honores a lo largo de su vida, incluyendo cinco doctorados honoris causa de universidades de todo el mundo. Su trabajo no solo revolucionó el diagnóstico de los trastornos genéticos, sino que también sentó las bases para el asesoramiento genético y el manejo multidisciplinario de los pacientes^{1,4}.

Robert J. Gorlin falleció el 29 de agosto de 2006, dejando un legado perdurable como un gigante de la genética médica y la patología oral. Su enfoque en la observación detallada del paciente y la conexión entre hallazgos clínicos aparentemente no relacionados sigue siendo un pilar fundamental en el diagnóstico de enfermedades raras^{1,4}.

REFERENCIAS

1. Orlow SJ. Robert J. Gorlin, DDS, DSc (1923–2006). J Invest Dermatol [Internet]. 2007 Feb;127(2):257. Disponible en: [https://www.jidonline.org/article/S0022-202X\(15\)34047-9/fulltext](https://www.jidonline.org/article/S0022-202X(15)34047-9/fulltext)

2. Cohen MM Jr, Hennekam RCM. In Memoriam: Robert James Gorlin (January 11, 1923–August 29, 2006). Am J Med Genet A [Internet]. 2007 Jan 15;143A(2):117-9. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.31589>

3. Minnesota Medical Foundation. Regents Professor Robert J. Gorlin, D.D.S., M.S., D.Sc. (hon.) [Internet]. University of Minnesota; [consultado el 22 de septiembre de 2025]. Disponible en: <https://med.umn.edu/medicalschooll/about/wall-scholars/regents-professor-robert-j-gorlin-dds-ms-dsc-hon>

4. Salisbury J. Dr. Robert Gorlin, known for identifying syndromes, dies [Internet]. St. Paul Pioneer Press. 2006 Aug 31 [actualizado 2015 Nov 11; consultado el 22 de septiembre de 2025]. Disponible en: <https://www.twincities.com/2006/08/31/dr-robert-gorlin-known-for-identifying-syndromes-dies/>

DR. HARRY M. WORTH



Foto de : [Ahttps://www.insidertrades.com/](https://www.insidertrades.com/)

El Dr. Harry M. Worth (FRCP(C), LDS) fue un pionero radiólogo médico y odontológico de origen canadiense, reconocido internacionalmente por dedicar su carrera clínica al estudio de las manifestaciones radiográficas de las patologías óseas y las enfermedades de los maxilares.

En 1963, publicó su obra cumbre, *Principles and practice of oral radiologic interpretation*¹, un tratado que sentó las bases modernas de la especialidad y se mantuvo durante décadas como el estándar de oro para el diagnóstico por imagen en la región maxilofacial.

Su nombre quedó inmortalizado en la literatura de las displasias óseas en 1966, cuando, junto a su colega el Dr. D. G. Wollin, publicó en el *Journal of the Canadian Association of Radiologists* la descripción original de la hiperostosis corticalis generalisata congenita². Al lograr diferenciarla clínicamente de la enfermedad de Van Buchem por su patrón de herencia autosómico dominante y su evolución más benigna, esta rara

osteoesclerosis pasó a ser conocida en la nosología médica como el Síndrome de Worth o Enfermedad de Worth-Wollin.

Por sus inestimables aportes científicos a la radiología y a la comprensión de las patologías óseas, el Dr. Worth fue distinguido como Diplomado Honorario por la Junta Estadounidense de Radiología Oral y Maxilofacial (ABOMR), consolidando su legado como uno de los grandes maestros de la radiología diagnóstica del siglo XX.

REFERENCIAS

1. Worth HM. *Principles and practice of oral radiologic interpretation*. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1963.
2. Worth HM, Wollin DG. Hyperostosis corticalis generalisata congenita. *J Can Assoc Radiol*. 1966;17(2):67-74.

REFERENCIAS

- 3.** Worth HM. Principles and Practice of Oral Radiologic Interpretation. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1963.
- 4.** Worth HM, Wollin DG. Hyperostosis corticalis generalisata congenita. J Can Assoc Radiol. 1966;17:67–74.

JÜRGEN WILHELM SPRANGER

(1931 -)



Imagen: Prof. Dr. Jürgen Spranger. Fuente: beck-shop.de..

PRIMEROS AÑOS Y FORMACIÓN MÉDICA

Jürgen W. Spranger nació el 1 de enero de 1931 en Greifswald, Alemania. Inició su formación académica estudiando medicina en las universidades de Friburgo, Múnich y Heidelberg, graduándose con honores. Completó su especialización en pediatría y rápidamente desarrolló un profundo interés por la genética clínica y los trastornos constitucionales del esqueleto, campos que en la década de 1960 se encontraban en plena evolución y requerían un enfoque clínico meticuloso.

DESARROLLO PROFESIONAL Y LA UNIVERSIDAD DE MAGUNCIA

Tras una estadía en los Estados Unidos, donde colaboró con otros gigantes de la genética médica y la radiología pediátrica, Spranger regresó a Alemania. En 1974, fue nombrado Profesor y Director de la Clínica Pediátrica Universitaria (Kinderklinik) de la Universidad de Maguncia (Mainz), cargo que ocupó con gran prestigio durante 25 años, hasta su jubila-

ción en 1999¹. Bajo su dirección, la clínica se convirtió en un centro de referencia internacional para el diagnóstico de enfermedades raras y displasias óseas.

APORTES A LA CLASIFICACIÓN DE LAS DISPLASIAS ÓSEAS

Spranger fue una de las fuerzas motrices detrás de la estandarización mundial de la nomenclatura de las enfermedades óseas. En 1969, junto a Pierre Maroteaux y otros expertos, participó en la histórica reunión en París de la *European Society of Paediatric Radiology*, que sentó las bases para la nomenclatura internacional de las enfermedades constitucionales del hueso^{2,3}.

Su capacidad para integrar los hallazgos radiológicos con la genética clínica le permitió identificar y delinear múltiples entidades patológicas nuevas. En el ámbito de las enfermedades esclerosantes, sus contribuciones fueron invaluable, describiendo a fondo la disosteoesclerosis en 1968, entre muchas otras patologías craneotubulares y metafisarias⁴.

EL ATLAS DE DISPLASIAS ÓSEAS Y LEGADO CIENTÍFICO

En 1974, Spranger publicó junto a Leonard O. Langer y Hans-Rudolf Wiedemann la obra *Bone Dysplasias: An Atlas of Constitutional Disorders of Skeletal Development* ⁵. Este libro se convirtió inmediatamente en la obra de referencia mundial (la “biblia” de las displasias óseas) para radiólogos, pediatras y genetistas. Su legado pervive a través de las múltiples actualizaciones de esta obra fundacional y de su participación activa en la comunidad internacional del esqueleto humano, siendo reconocido como uno de los padres fundadores de la dismorfología esquelética moderna.

REFERENCIAS

1. Zabel B. Prof. Dr. med. Jürgen W. Spranger zum 75. Geburtstag. Monatsschr Kinderheilkd. 2006;154(1):65-66.
2. Maroteaux P. Nomenclature Internationale des Maladies osseuses Constitutionnelles. Ann Radiol. 1970;13:455-464.
3. Spranger J. International classification of osteochondrodysplasias. Eur J Pediatr. 1992;151(6):407-415.
4. Spranger J, Albrecht C, Rohwedder HJ, Wiedemann HR. Die Dysosteosklerose: eine Sonderform der generalisierten Osteosklerose. Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed. 1968;109(4):504-512.
5. Spranger JW, Langer LO, Wiedemann HR. Bone Dysplasias: An Atlas of Constitutional Disorders of Skeletal Development. Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 1974.

ROBERT JAMES GORLIN

(1922-2006)

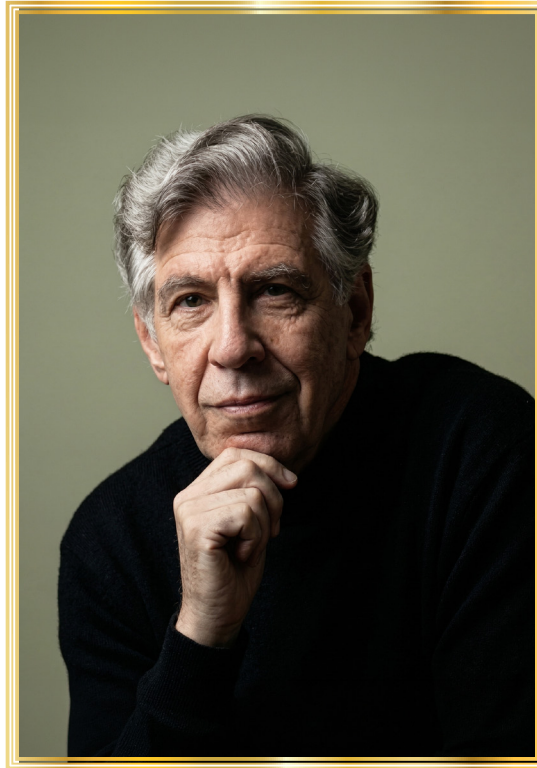


Imagen: Dr. Robert J. Gorlin. Fuente: worldsymposia.org.

PRIMEROS AÑOS Y EDUCACIÓN

Robert James Gorlin nació el 11 de enero de 1922 en Hudson, Nueva York. Inició su camino en la ciencia estudiando en el Columbia College, pero su educación fue interrumpida por la Segunda Guerra Mundial, durante la cual sirvió en el ejército de los Estados Unidos. Al regresar, obtuvo su título de odontólogo (DDS) en la Universidad de Washington en San Luis en 1947, y posteriormente completó una maestría en química en la Universidad de Iowa en 1956¹. Su insaciable curiosidad lo llevó a cruzar constantemente las fronteras entre la odontología, la medicina y la genética.

DESARROLLO PROFESIONAL Y LA UNIVERSIDAD DE MINNESOTA

En 1956, el Dr. Gorlin se unió a la Universidad de Minnesota, institución que sería su hogar académico durante el resto de su vida. Allí fundó y dirigió el Departamento de Patología Oral y Maxilofacial. Aunque su formación original era odontológica,

Gorlin se convirtió de manera autodidacta en uno de los genetistas clínicos y dismorfólogos más respetados del mundo^{1,2}. Recibía consultas de médicos de los cinco continentes que le enviaban radiografías y fotografías de pacientes con trastornos no diagnosticados.

APORTES A LA GENÉTICA CLÍNICA Y LAS DISPLASIAS ÓSEAS

Gorlin es reconocido mundialmente por haber identificado, descrito o clasificado más de 100 síndromes multisistémicos y trastornos genéticos, muchos de los cuales llevan su nombre, siendo el más famoso el Síndrome de Gorlin (síndrome del carcinoma basocelular nevoide)^{2,3}. Para el campo de las displasias óseas esclerosantes y craneotubulares, su trabajo fue fundacional. En colaboración con destacados investigadores como M. Michael Cohen Jr. y J. Spranger, Gorlin ayudó a poner orden en lo que hasta entonces era una terminología confusa. Sus análisis críticos en las décadas de 1960 y 1970 permitieron diferenciar entidades

radiológicas complejas, separando y definiendo patologías como la enfermedad de Pyle, la displasia craneometafisaria y la displasia frontometafisaria⁴.

LEGADO CIENTÍFICO

Su obra cumbre fue el libro *Syndromes of the Head and Neck* (publicado por primera vez en 1964), considerado la “biblia” internacional de la dismorfología y la genética craneofacial^{1,3}. Por sus contribuciones, recibió innumerables honores, incluidos doctorados honoris causa de múltiples universidades internacionales y el reconocimiento de las academias de medicina y odontología. Robert J. Gorlin falleció el 29 de agosto de 2006 en Minneapolis, dejando un legado imborrable basado en la observación clínica meticulosa y la colaboración interdisciplinaria.

REFERENCIAS

1. Cohen MM Jr. Robert J. Gorlin (1922-2006). *Am J Med Genet A*. 2007;143A(5):417-25.
2. Wright JM. Tribute to Robert J. Gorlin, DDS, MS. *Head Neck Pathol*. 2007;1(1):3-4.
3. Shapiro RE. Robert J. Gorlin, DDS, MS: a remembrance. *J Craniofac Genet Dev Biol*. 2000;20(1):3-4.
4. Gorlin RJ, Cohen MM Jr. Frontometaphyseal dysplasia. A new syndrome. *Am J Dis Child*. 1969 Sep;118(3):487-94.

CHARLES ENRIQUE DENT.

(1911-1976 (1891-1961))



Imagen: Prof. Sir Charles Dent. Fuente: ukkidneyhistory.org.

PRIMEROS AÑOS Y EDUCACIÓN

Carlos Enrique Luis Dent Colsa, conocido en el ámbito científico como Charles E. Dent, nació el 25 de agosto de 1911 en Burgos, España^{1,2}. Fue hijo del químico inglés Frankland Dent y de la española Carmen Colsa de Mira y Perceval². Al estallar la Primera Guerra Mundial, su familia se trasladó a Inglaterra. Dent comenzó su trayectoria académica en el campo de la química, obteniendo su doctorado (PhD) en el Imperial College de Londres en 1933¹. Sin embargo, a los 25 años, mientras trabajaba en la industria química, decidió dar un giro a su vocación e inició sus estudios de medicina.

LA SEGUNDA GUERRA MUNDIAL Y EL CAMPO DE BELSEN

Su formación médica se vio interrumpida por el estallido de la Segunda Guerra Mundial. Gracias a su experiencia como químico, sirvió en el Cuerpo de Inteligencia Británico³. Logró graduarse como médico en 1944. Un episodio crucial en su carrera ocurrió en abril de 1945, cuando fue enviado al campo de concentración de Bergen-Belsen tras su liberación^{1,3}. Allí, aplicó sus profundos conocimientos bioquímicos administrando hidrolizados de proteínas para tratar la inanición extrema de los prisioneros sobrevivientes.

APORTES A LA MEDICINA Y AL METABOLISMO ÓSEO

Finalizada la guerra, Dent se unió al University College Hospital (UCH) de Londres, donde en 1956 fue nombrado Profesor de Metabolismo Humano³. Sus aportes transformaron la investigación médica:

Pionero de la cromatografía: Fue uno de

los primeros científicos en aplicar la cromatografía de papel para analizar los aminoácidos en los fluidos corporales, revolucionando el diagnóstico de los errores innatos del metabolismo^{1,4}.

Enfermedad de Dent: Describió exhaustivamente una forma de raquitismo no carencial (raquitismo hipercalcémico con daño tubular renal), una patología genética ligada al cromosoma X que hoy lleva su nombre^{3,4}.

Metabolismo del calcio y el fósforo: Tal como se destaca en el estudio de las enfermedades esclerosantes, Dent fue un pionero en la investigación del déficit de vitamina D y el metabolismo óseo¹. Su histórico experimento, en el que administró sangre de un paciente con osteopetrosis a uno con osteoporosis idiopática, sentó las bases para plantear la existencia de estimulantes humorales en la formación ósea.

LEGADO Y HONORES

Por sus invaluable contribuciones a la ciencia, Charles Dent fue elegido Miembro de la Royal Society (FRS) en 1962¹. En 1976, la monarquía británica lo nombró Comendador de la Orden del Imperio Británico (CBE). Falleció el 19 de septiembre de 1976 a causa de leucemia, dejando un legado que integró de manera brillante la bioquímica de laboratorio con la práctica clínica^{1,3}.

REFERENCIAS

1. Neuberger A. Charles Enrique Dent, 25 August 1911 - 19 September 1976. Biogr Mem Fellows R Soc. 1978 Nov;24:15-31.
2. De la Mata Franco G. Charles Dent y Burgos. Cuad Hist Pediatr Esp. 2019 Abr;(17):22-33.
3. UK Kidney Association [Internet]. Londres: UK Kidney Association; [citado 20 mar 2026]. Charles Enrique Dent [aprox. 3 pantallas]. Disponible en: <https://www.ukkidney.org/about-us/history/obituaries/charles-enrique-dent>
4. Scriver CR. Charles Dent and the origins of modern biochemical genetics. J Inherit Metab Dis. 2001;24(2):299-301.

PORTADAS

Bone Health

A Reflection of the Social Mosaic

Justyna J. Miskiewicz
Sharon L. Brennan-Olsen
Jose A. Riancho
Editors

 Springer

Bone Health Assessment in Pediatrics

Guidelines for Clinical Practice

Second Edition

Ellen B. Fung
Laura K. Bachrach
Aenor J. Sawyer
Editors

 Springer

Metabolic Bone Diseases

A Case-Based Approach

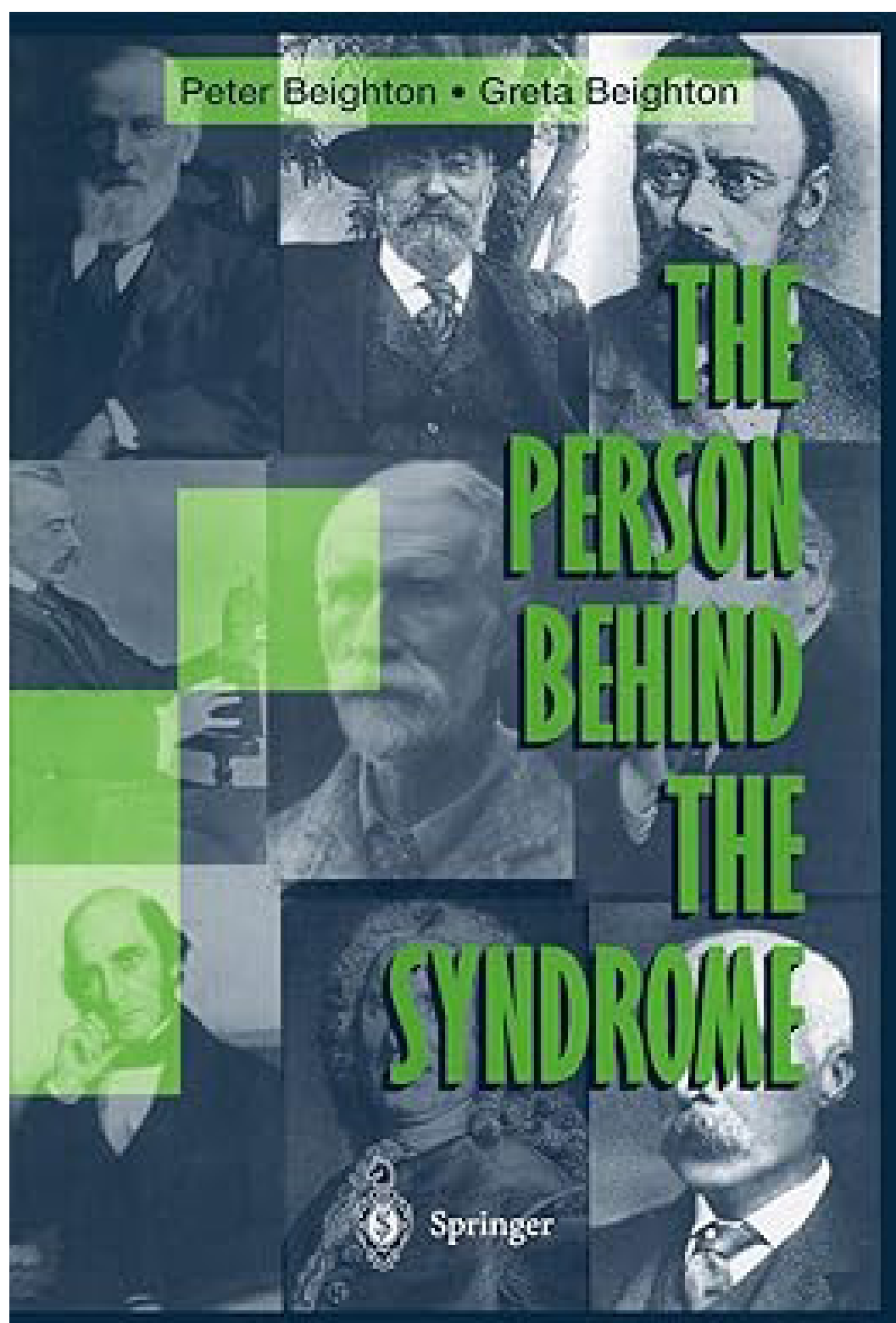
Pauline M. Camacho
Editor

 Springer

Peter Beighton · Greta Beighton

The Man Behind the Syndrome

Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York Tokyo



GENETICS IN MEDICINE AND SURGERY SERIES

SECOND EDITION

INHERITED DISORDERS OF THE SKELETON

PETER BEIGHTON

Foreword by Alan E. H. Emery



Churchill Livingstone 

Sclerosing Bone Dysplasias

P. Beighton
B.J. Cremin



Springer-Verlag
Berlin Heidelberg

B.J.Cremin
P.Beighton

Bone Dysplasias of Infancy

A Radiological Atlas

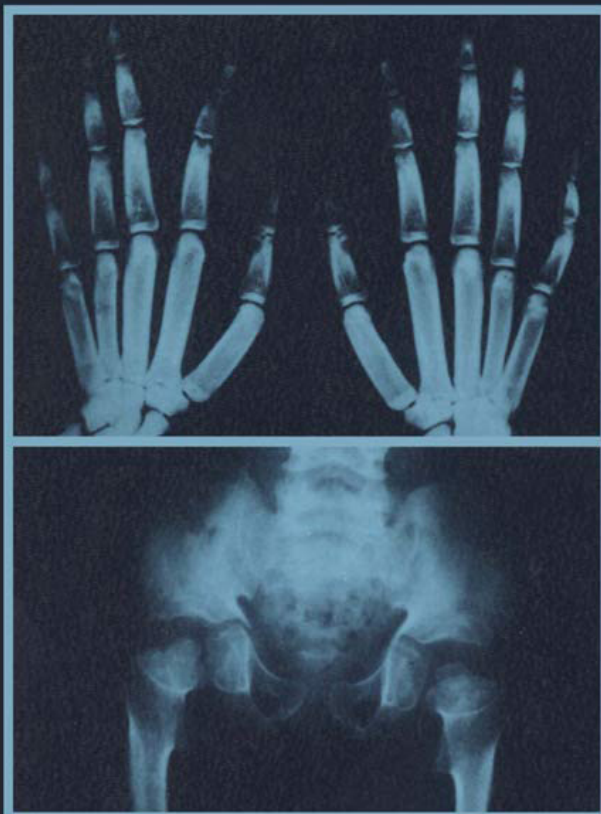


Springer-Verlag
Berlin Heidelberg
New York

Kazimierz Kozlowski Peter Beighton

Gamut Index **of Skeletal** **Dysplasias**

An Aid to Radiodiagnosis



Springer-Verlag
Berlin Heidelberg
New York Tokyo