



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**OSTEOMA CUTIS PRIMARIO
COMO PRESENTACIÓN DE OSTEODISTROFÍA HEREDITARIA DE ALBRIGHT.
COMUNICACIÓN DE UN CASO**

**TESIS PARA OBTENER EL
TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
PEDIATRÍA MÉDICA**

P R E S E N T A

DRA. MARTHA C. MARTÍNEZ SOTO HOLGUIN



**TUTOR DE TESIS
DRA. MARÍA DE LA LUZ OROZCO COVARRUBIAS**

CIUDAD DE MÉXICO

2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



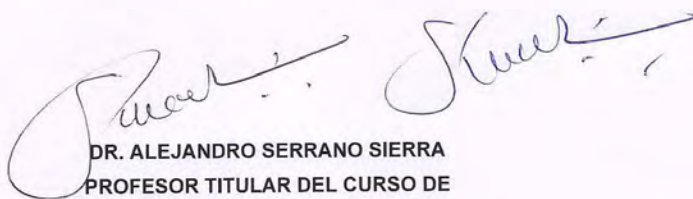
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

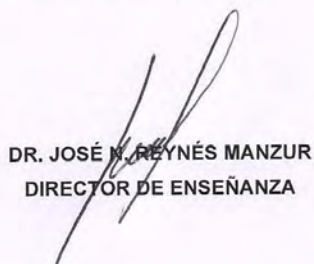
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

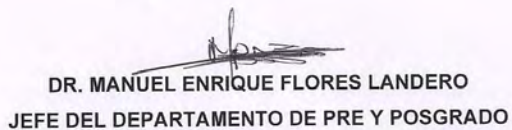
**OSTEOMA CUTIS PRIMARIO
COMO PRESENTACIÓN DE OSTEODISTROFÍA HEREDITARIA DE ALBRIGTH.
COMUNICACIÓN DE UN CASO**



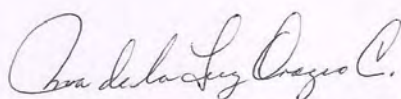
**DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**



**DR. JOSÉ N. REYNÉS MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DRA. MARÍA DE LA LUZ OROZCO COVARRUBIAS
TUTOR DE TESIS**

ÍNDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
CASO CLÍNICO	3
DISCUSIÓN	8
COMENTARIO	16
REFERENCIAS	17
ANEXOS	20

RESUMEN

Se presenta el caso de un osteoma cutis primario asociado a osteodistrofia hereditaria de Albright en un niño de 8 años 5 meses de edad. El osteoma cutis primario con frecuencia es una manifestación clínica temprana y el signo de presentación de enfermedades genéticamente determinadas que cursan entre otras manifestaciones con osificación cutánea. El diagnóstico de este tumor corresponde a nuestra especialidad y es determinante para el abordaje y manejo adecuado de estos pacientes.

Palabras clave: Osteoma cutis primario, osteodistrofia hereditaria de Albright, mutaciones en el gen GNAS

INTRODUCCIÓN

La osificación cutánea o formación de hueso puede presentarse a cualquier edad (incluso al nacimiento), en cualquier sitio y en ambos géneros como uno o más tumores de tamaño variable [puntiforme(s) a más o menos 5cm] denominado osteoma cutis. Es un fenómeno raro, particularmente en niños. El osteoma cutis puede ser primario o secundario. El osteoma cutis secundario es el más frecuente (85% de todos los casos), se forma en áreas de piel con un daño previo (trauma, inflamación de diferente etiología, tumores benignos y/o malignos, enfermedades de la colágena, etc.).¹

El osteoma cutis primario es una neoformación benigna de hueso verdadero en la piel previamente sana, sin invasión de tejidos circundantes ni metástasis a distancia.² Puede presentarse en forma aislada o asociada a un síndrome.

CASO CLÍNICO

Paciente escolar masculino de 8 años 5 meses de edad, enviado a la consulta de dermatología por dermatosis diagnosticada como eritema pigmentado fijo. A la exploración dermatológica completa se encontró una segunda dermatosis diseminada a cabeza (Figura 1) de la que afecta piel cabelluda (región parietal derecha) y extremidad inferior derecha (cara interna de muslo) constituida por neoformaciones subcutáneas de 2 y 1 cm respectivamente, adheridas a tejidos circundantes de consistencia firme, irregulares, sin cambios en la piel suprayacente. La lesión de piel cabelluda, es dolorosa a la palpación. Ambas lesiones están presentes desde el nacimiento, con crecimiento lento y niegan tratamiento previo. El paciente se programó para resección quirúrgica de la lesión de piel cabelluda, encontrando una tumoración de consistencia firme, de bordes irregulares, amarillenta. El Servicio de Patología informó la presencia de formación de hueso, depósito cálcico y fibrosis en hipodermis y

perianexial (Figura 2) consistente con osteoma cutis en piel cabelluda.

Por lo anterior se hace una revisión del expediente encontrando que el niño ha sido visto en nuestra institución por el Servicio de Gastroenterología, por cuadros enterales de repetición desde los primeros meses de vida, con detención de crecimiento. Es originario del estado de Guanajuato, sin antecedentes familiares patológicos de importancia, producto de la gesta 4, para 3, obtenido por cesárea de 41 semanas de gestación por falta de progresión de trabajo de parto. El control prenatal fue adecuado, con sangrado transvaginal desde los 5 meses, tratado con reposo y hormonas parenterales no especificadas.

La detención de crecimiento planteo la posibilidad de acidosis tubular renal al año 4 meses, la cual se confirmó y continúa con manejo por el Servicio de Nefrología.

La exploración de su desarrollo psicomotor reflejo retraso psicomotor, el cual fue corroborado por el Servicio de

Neurología, iniciando diferentes terapias de rehabilitación desde el año de edad.

A los 3 años 1 mes fue valorado por el Servicio de Endocrinología por talla baja y obesidad (Talla 93 cm, percentila 25, peso 16,040 kg, percentila 75), documentándose hipotiroidismo (T3L 198/6, T4 9.5/1.3 Y TSH 17) se inició manejo con levotiroxina a 3 mcg/kg/día. Durante su seguimiento se mantiene clínicamente eutiorideo con hipertirotrópinemia alrededor de 20. Los niveles de paratohormona (PTH) son persistentemente altos [300 a >2500 (normal 15-65)], el calcio entre 8.7 y 9.3 (normal 8.4-10.4 mg/dl), y fósforo entre 6 y 6.6 (normal 4-6.5 mg/dl). Actualmente se encuentra clínica y bioquímicamente eutiroideo (T3L 4.4 T4 1, TSH 20), con hipertirotrópinemia, sin tratamiento. Su talla se ubica en el carril percentilar 5-10 y su peso en el carril percentilar 50-75.

El Servicio de Genética destaca la presencia de plagiocefalia, con aumento de consistencia en parietal derecho de 1 cm, fascies redonda, hipoplasia medio-facial, dentición temporal incompleta y en malas condiciones;

cuello ancho; manos con acortamiento de metacarpiano bilateral del cuarto y quinto (Figura 3), pies con acortamiento discreto del cuarto metatarsiano. En su abordaje encontraron FISH 15q11.3 normal, calcio y fósforo dentro de límites normales, PTH elevada, radiografía de cráneo, TAC cerebral y RMI cerebral sin radiopacidades extra-esqueléticas, radiografías de manos y pies con acortamiento de metacarpianos y metatarsianos. Actualmente se han documentado lesiones radiopacas en pies (Figura 4) y múltiples lesiones subcutáneas predominantemente en extremidades inferiores. Se dió asesoramiento genético como de novo, con riesgo de recurrencia para la pareja menor a 1% y del 50% para la descendencia del paciente.

El Servicio de estomatología ha dado seguimiento y manejo hasta actualmente encontrando: mala oclusión dental, surcos profundos y pigmentados de molares superiores e hipoplasia de incisivos molares, siendo portador de botón de Nance.

En la valoración y seguimiento por el Servicio de Oftalmología no se han documentado hasta el momento la presencia de cataratas.

DISCUSIÓN

El osteoma cutis primario como tumor aislado en la edad pediátrica es excepcionalmente raro. Clínicamente el número de tumores y su presencia en diferentes topografías e histopatológicamente el tipo de osificación (intramembranosa) lo distingue del osteoma cutis secundario.³ Sin embargo el osteoma cutis primario en niños constituye un tumor diagnóstico de diferentes entidades nosológicas, ya que puede ser la primera manifestación de las siguientes enfermedades genéticas:⁴ osteoma cutáneo en placa (OCP), heteroplasia ósea progresiva (HOP), fibrodisplasia osificante progresiva (FOP) y osteodistrofia hereditaria de Albright (OHA). El análisis genético ha demostrado la relación etiopatogénica entre las enfermedades mencionadas ya que todas presentan mutaciones en el gen GNAS que codifica la subunidad alfa de la proteína G estimuladora (Gs alfa) que regula la actividad de la adenilciclase. La adenilciclase se considera un regulador negativo de la formación ósea. El fenotipo se

relaciona con el origen (materno o paterno) del gen afectado.^{5,6,7}

Las características clínicas del osteoma cutis son: nódulos o placas firmes de unos cuantos milímetros a centímetros sin cambios en la piel suprayacente o con coloración que varía de rojo a azulada. Pueden ulcerarse con extrusión de material óseo. Histopatológicamente hay espículas o láminas óseas en la dermis y tejido celular subcutáneo con osteocitos rodeados por osteoblastos. Hay adipocitos maduros y ocasionalmente células hematopoyéticas entre las espículas o láminas óseas. La osificación es intramembranosa, sin cartílago identificable³. Radiológicamente las neoformaciones óseas se evidencian como imágenes radiopacas amorfas desde puntiformes hasta varios centímetros en tejidos blandos y en ganglios basales en los niños con osteodistrofia hereditaria de Albright.⁸ Esta última topografía se descartó en nuestro paciente con TAC y RMI cerebral.

Se han propuesto 2 mecanismos para explicar la osificación heterotrópica: la persistencia de células mesenquimales

primitivas que se diferencian en osteoblastos o la transformación extraesquelética de células mesenquimales en células formadoras de hueso (metaplasia)⁹ siendo la segunda teoría la más aceptada.³ La disminución en la actividad de la Gs alfa se ha relacionado con la diferenciación osteogénica de las células mesenquimales, su alteración en los pacientes con OHA explica potencialmente la presencia de osteomas cutis en estos pacientes,¹⁰ en quienes los osteomas cutis son aparentemente una característica fenotípica del síndrome sin relación con la resistencia a la PTH ni con los niveles de calcio y fósforo.¹¹

A nivel molecular se ha demostrado la expresión de proteínas morfogenéticas de hueso (PMH) que son factores de crecimiento funcionales como PMH-4, osteopontina, osteonectina y osteocalcina en la dermis de especímenes de osteoma cutis y su ausencia en dermis normal.¹² El rol de las PMH es la señalización en la embriogénesis y regulación ósea y de otros tejidos como la piel en etapas posteriores de la vida.^{13,14}

La expresión de β -catenina también se ha encontrado en especímenes de osteoma cutis y células mesenquimales circundantes.¹² La β -catenina forma parte de la vía de señalización Wnt y es indispensable en la diferenciación de las células mesenquimales en osteoblastos y posteriormente en osteoclastos.¹⁵ Así mismo las células mesenquimales actina positivas de músculo liso se han involucrado en la osificación cutánea.¹²

Lo anterior evidencia la complejidad del proceso de osificación cutánea por lo que hasta el día de hoy no se ha establecido del todo su patogénesis.

El diagnóstico de osteoma cutis debe sospecharse en base a la historia clínica y la exploración física, y se puede corroborar con una radiografía simple. El diagnóstico definitivo se hace con el estudio histopatológico.

El tratamiento del osteoma cutis es quirúrgico siempre que sea posible hacer la resección total. La resección parcial, curetaje o dermoabrasión dependiendo de cada caso es válida. El uso de retinoides tópicos en casos superficiales puede favorecer la eliminación espontánea de fragmentos

óseos.¹⁶ Se han publicado buenos resultados con el uso de bifosfonatos en niños con osificación heterotrópica.⁶

La posibilidad de recurrencia posterior a la resección quirúrgica de un osteoma cutis existe, aunque rara vez se ha documentado.^{7,16} Sin embargo no siempre es posible la resección quirúrgica de todas las lesiones ya que suelen ser múltiples y diseminadas. Dado que generalmente son asintomáticos y no progresivos, la resección quirúrgica debe plantearse cuando causan alguna molestia como dolor o distorsión del área afectada.

El caso que nos ocupa corresponde a una osteodistrofia hereditaria de Albright (OHA), en la que las manifestaciones clínicas y su severidad son muy variables, siendo el osteoma cutis la manifestación más específica y con frecuencia la inicial. La OHA es una enfermedad metabólica rara, se hereda en forma autosómica dominante ligada al sexo. Fenotípicamente se caracteriza por: estatura baja, cara redonda, tendencia a la obesidad, cataratas, cuello corto, braquidactilia y alteraciones dentales entre otras, además de la osificación cutánea. La braquidactilia se

presenta como acortamiento del cuarto y quinto metacarpianos y puede evidenciarse por el hundimiento de los nudillos al cerrar el puño (signo de Albright).⁸ Puede haber acortamiento de los dedos cuarto y quinto de manos y pies, así como la falange distal del primer dedo¹⁷. Una radiografía simple confirma estas alteraciones cuando clínicamente son poco aparentes. La presencia, así como el grado de retraso en el desarrollo motriz y mental es variable.³ Las alteraciones dentales incluyen hipoplasia dental, alteraciones en las raíces dentales y retraso en la erupción dental⁸.

El cuadro 1 muestra una guía para la evaluación de un paciente pediátrico con osificación cutánea facilitando la diferenciación entre las 4 enfermedades genéticas que cursan con esta alteración y están determinadas por mutaciones en el gen GNAS.

Otras enfermedades genéticas que cursan con braquidactilia, obesidad y retraso psicomotriz incluyen: síndrome de Prader-Willi, síndrome de braquidactilia, síndrome de Turner, síndrome de Rubinstein-Taybi, delección 2q37 y

acrodiosostosis entre otras, las cuales deben eventualmente considerarse en el abordaje integral de estos niños.

Dado que la adenilciclase está relacionada con la acción de la paratohormona y de otras hormonas, su alteración determina la presencia de resistencia a dichas hormonas en los órganos blanco. En nuestro paciente se fundamentó la presencia de hipotiroidismo con hipertirotrópinemia. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con OHA cursan con pseudohipoparatiroidismo (PHP) que es una enfermedad hereditaria metabólica caracterizada por resistencia a la hormona paratiroidea (hipocalcemia, hiperfosfatemia y niveles elevados de PTH). Algunos pacientes con OHA no presentan resistencia a PTH (calcio y fósforo normales, PTH normal o elevada), esto es pseudo-pseudohipoparatiroidismo (PPHP).^{8,11} En algunos casos de osteoma cutis con calcio sérico normal se ha encontrado hipercalciuria por lo que la determinación de calcio en orina de 24 horas puede ser de utilidad en casos dudosos.¹⁷ Tanto el PHP como el PPHP se deben a mutaciones inactivadoras heterocigóticas en el gen GNAS1, localizado en el cromosoma 20q13.2.^{5,11} Las mutaciones en el cromosoma materno son determinantes de la resistencia

hormonal asociada (PHP), las mutaciones en el cromosoma paterno determinan la presencia de PPHP en un paciente con las alteraciones fenotípicas de OHA.⁶

De acuerdo a las características antes mencionadas podemos considerar que este caso corresponde a una OHA con PPHP. Sin embargo la progresión a PHP (hipocalcemia y crisis convulsivas) ha sido documentada en pacientes adultos que durante la edad pediátrica cursaron exclusivamente con osteoma cutis y las alteraciones clínicas de OHA.¹⁸ Lo anterior pone en evidencia la importancia de monitorear a estos pacientes ya que el PHP y el PPHP son expresiones variables de una misma enfermedad ya sea en diferentes miembros de la misma familiar o en diferentes momentos en el mismo individuo.⁵

El objetivo fundamental del tratamiento es corregir la hipocalcemia mediante la administración de calcio y vitamina D, lo cual no se ha requerido en nuestro paciente.¹⁷

COMENTARIO

La osteodistrofia hereditaria de Albright es una enfermedad rara y poco familiar o desconocida para la mayoría de los dermatólogos. El osteoma cutis es un tumor cutáneo y puede ser el signo de presentación desde el nacimiento de la OHA, OCP, HOP y FOP. La presencia de uno o más osteomas cutis en un niño es una indicación de la búsqueda de alteraciones en exámenes de laboratorio que confirmen el diagnóstico de las enfermedades antes mencionadas, sin perder de vista que la ausencia de alteraciones bioquímicas no descarta el diagnóstico.^{8,11,18,19} La corroboración mediante estudios radiológicos y la confirmación histopatológica de un osteoma cutis primario permitirá establecer el diagnóstico temprano y un manejo integral. Un lactante con obesidad mórbida debe someterse a una exploración dermatológica exhaustiva para descartar la presencia de nódulos que correspondan a osteoma cutis²⁰ y si se confirma completar el abordaje antes comentado. En nuestro paciente no se buscó la mutación en el gen GNAS1. Las mutaciones encontradas han sido diversas y sin una correlación directa con la presentación clínica.

REFERENCIAS

- 1.- Roth SI, Stowell RE, Helwig EB. Cutaneous ossification. Report of 120 cases and review of the literatura. Arch Pathol 1963;76:44-54
- 2.- O'Donehl TF, Geller SA. Primary osteoma cutis. Arch Dermatol 1971; 104:325-26
- 3.- Burdorf W, Nasemann T. Cutaneous osteomas: a clinical and histopathological review. Arch Dermatol Res 1988;260:121-35
- 4.- Reiter N, El-Shabrawi L, Leinweber B, Berghold A, Aberber E. Calcinosis cutis: diagnostic pathway part I. J Am Acad Derm 2011;65:1-12
- 5.- Lubell T, Garzon M, Anyane-Yeboah K, Shah B. A novel mutation causing pseudohypoparathyroidism 1a with congenital hypothyroidism and osteoma cutis. J Clin Res Ped Endo 2009;5:244-7
- 6.- Schimmel RJ, Pasmans SGMA, Xu M, Stadhouders-Keet SAE, Shore EM, Kaplan FS, Wulffraat NM. GNAS-associated disorders of Cutaneous ossification: Two different clinical presentations. Bone 2010;46:868-72
- 7.- Martin J, Tucker M, Browning JC. Infantile osteoma cutis as a presentation of an GNAS mutation. Pediatr Dermatol 2012;29:483-4
- 8.- Eyre WG, Reed WB. Albright's hereditary osteodystrophy with cutaneous bone formation. Arch Dermatol 1971;104:634-42
- 9.- Oikarinen A, Tuomi ML, Kallionen M, Sandberg M, Väänänen K. A study of bone formation in osteoma cutis employing biochemical, histochemical and in situ

hybridization techniques. *Acta Derm Venereol* 1992;72:172-4

10.- Lietman SA, Ding C, Cooke DW, Levine MA. Reduction in Gs alpha induces osteogenic differentiation in human mesenchymal stem cells. *Clin Orthop Relat Res* 2005;434:231-8

11.- Ki-Heon J, Bark-Lynn L, Woo-Young S. Osteoma cutis as the presenting feature of Albright hereditary osteodystrophy associated with pseudopseudohypoparathyroidism. *Ann Dermatol* 2009;21:154-8

12.- Kim SY, Choi HY, Myung KB, Choi YW. The expresión of molecular mediators in the idiopathic cutaneous calcification and ossification. *J Cutan Pathol* 2008;35:826-31

13.- Chen D, Zhao M, Mundy GR. Bone morphogenetic proteins. *Growth factors* 2004;22:233-41

14.- Botchkarev VA. Bone morphogenetic proteins and their antagonists in skin and hair follicle biology. *J Invest Dermatol* 2003;120:36-47

15.- Glass DA II, Bialek P, Ahn JD, Starbuck M, Patel MS, Clevers H, et al. Canonical Wnt signaling in differentiated osteoblasts controls osteoclast differentiation. *Dev Cell* 2005;8:751-64

16.- Montecinos N, Xerfan F, Jardini M. Isolated primary osteoma cutis of the head: A case report. *J Plast Surg* 2006;14:33-6

17.- Sanz-Fernandez M, Muñoz Calvo MT, Pozo-Román J, Martos-Moreno GA, Argente J. Aspectos clínico-radiológicos en un caso de pseudohipoparatiroidismo tipo 1a: Osteodistrofía hereditaria de Albright. *An Pediatr* 2015;82:439-41

18.- Prendiville JS, Lucy AW, Mallory SB, Mughal Z, Mimouni F, Langman CB. Osteoma cutis as a presenting sign of pseudohypoparathyroidism. *Pediatr Dermatol* 1992;2:11-8

19.- Hon K, Chow Ch, Choi P, Wong G. A useful skin biopsy.
Int J Dermatol 2001;86:238-40

20.- Kucukembre B, Didem K, Baycal C, Buyukbabani N,
Ucar A, Bas F, et al. Osteoma Cutis. Ped Int 2013;53:257-8

ANEXOS

Figura 1

Osteoma cutis primario en piel cabelluda.
Note la protuberancia del tumor subcutáneo
sin cambios en la piel suprayacente



Figura 2

Vista microscópica que muestra la presencia de hueso bien formado en dermis

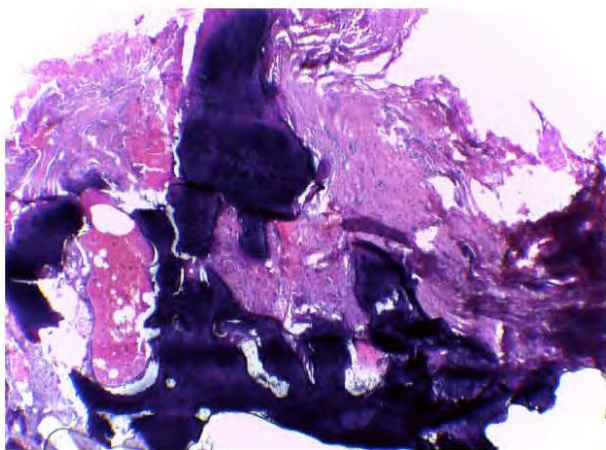


Figura 3

Evidencia radiológica del acortamiento bilateral de metacarpianos cuarto y quinto



Figura 4

Note las imágenes radiopacas amorfas en tejidos blandos



CUADRO 1

