

Osteoma cutis primario como manifestación de osteodistrofia hereditaria de Albright

Martínez Soto-Holguín MC¹, Orozco-Covarrubias L², Ridaura-Sanz C³, Sáez-de Ocariz M², Palacios-López C², Ruiz-Maldonado R[†]

Resumen

Se comunica un caso de osteoma cutis primario asociado con 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 manifestación 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 tratamiento adecuado de estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: osteoma, osteodistrofia renal, osteogénesis.

Dermatol Rev Mex 2018 January;62(1):48-55.

Primary osteoma cutis as a presentation of Albright's hereditary osteodystrophy.

Martínez Soto-Holguín MC¹, Orozco-Covarrubias L², Ridaura-Sanz C³, Sáez-de Ocariz M², Palacios-López C², Ruiz-Maldonado R[†]

Abstract

We report a case of primary osteoma cutis associated with Albright's hereditary osteodystrophy in an 8-years 5-month-old boy. Primary osteoma cutis is a frequent early clinical manifestation and may be the presenting sign of genetic disorders that, besides other manifestations, present as a regular feature cutaneous ossification. Dermatologists should confirm this diagnosis and a prompt focused search of phenotypic signs and laboratory investigations must be made.

KEYWORDS: osteoma; renal osteodystrophy; osteogenesis

¹ Residente del tercer año de Pediatría Médica.

² Servicio de Dermatología.

³ Servicio de Patología.
Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Recibido: agosto 2016

Aceptado: enero 2017

Correspondencia

Dra. Luz Orozco Covarrubias
franluz@terra.com.mx

Este artículo debe citarse como

Martínez Soto-Holguín MC, Orozco-Covarrubias L, Ridaura-Sanz C, Sáez-de Ocariz M y col. Osteoma cutis primario como manifestación de osteodistrofia hereditaria de Albright. Dermatol Rev Mex. 2018 ene;62(1):48-55.

ANTECEDENTES

La osificación cutánea o formación de hueso puede manifestarse 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 5 cm] que se denomina 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 daño previo (traumatismo, inflamación de diferente causa, tumores benignos o malignos, enfermedades de la colágena, etc.).¹

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

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 8 años 5 meses de edad, enviado a la consulta de Dermatología por padecer una dermatosis diagnosticada como eritema pigmentado fijo. A la exploración dermatológica completa se encontró una segunda dermatosis diseminada a la cabeza (**Figura 1**), de la que afectaba la piel cabelluda (región parietal derecha), y la extremidad inferior derecha (cara interna del 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 la piel cabelluda era dolorosa a la palpación. Ambas lesiones estaban presentes desde el nacimiento, con crecimiento lento y sin tratamiento previo. El paciente se programó para resección quirúrgica de la lesión de piel cabelluda, se encontró un tumor de consistencia firme, de bordes irregulares, amarillento. El servicio de Patología informó formación de hueso,



Figura 1. Osteoma cutis primario en piel cabelluda. Note la protuberancia del tumor subcutáneo sin cambios en la piel suprayacente.

depósito cálcico y fibrosis en la hipodermis y perianexial (**Figura 2**) consistente con osteoma cutis en la piel cabelluda.

Por lo anterior, se revisó el expediente en el que se encontró que el niño había sido atendido en nuestra institución por el Servicio de Gastroenterología, por cuadros enterales de repetición desde los primeros meses de vida, con detención del crecimiento. El paciente era originario del estado de Guanajuato, sin antecedentes familiares patológicos de importancia, producto del cuarto embarazo, obtenido por cesárea a la semana 41 de gestación por falta de progresión de trabajo de parto. El control prenatal fue adecuado, con sangrado transvaginal desde los cinco meses,

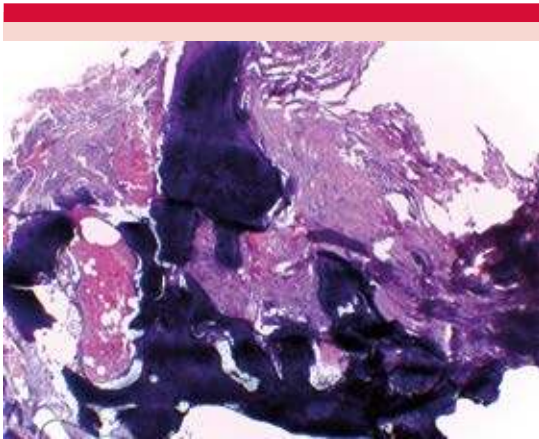


Figura 2. Vista microscópica que muestra hueso bien formado en la dermis.

tratado con reposo y hormonas parenterales no especificadas.

La detención del crecimiento planteó la posibilidad de acidosis tubular renal a la edad de un año cuatro meses, que se confirmó y continuó con tratamiento en el Servicio de Nefrología.

La exploración de su desarrollo psicomotor reflejó retraso psicomotor, que fue corroborado por el Servicio de Neurología, por lo que se iniciaron terapias de rehabilitación desde el año de edad.

A los tres años un mes fue valorado por el servicio de Endocrinología por talla baja y obesidad (talla 93 cm, percentila 25, peso 16,040 g, percentila 75), donde se documentó hipotiroidismo (T3L 198/6, T4 9.5/1.3 y TSH 17); se inició tratamiento con levotiroxina a dosis de 3 µg/kg/día. Durante su seguimiento se mantuvo clínicamente eutiroides con hipertirotrópinemia alrededor de 20. Las concentraciones de paratohormona (PTH) eran persistentemente altas [300 a > 2500 (normal 15-65)], 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). En la actualidad se encuentra clínica y bioquímicamente eutiroides (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 destacó plagiocefalia, con aumento de la consistencia en el parietal derecho de 1 cm, fascies redonda, hipoplasia medio-facial, dentición temporal incompleta y en malas condiciones; cuello ancho; manos con acortamiento del metacarpiano bilateral del cuarto y quinto dedos (**Figura 3**), pies con



Figura 3. Evidencia radiológica del acortamiento bilateral del cuarto y quinto metacarpianos.

acortamiento discreto del cuarto metatarsiano. En su abordaje encontraron FISH 15q11.3 normal, calcio y fósforo dentro de límites normales, PTH elevada; la radiografía de cráneo, la tomografía axial computada cerebral y la resonancia magnética nuclear cerebral no mostraron radioopacidades extraesqueléticas; las radiografías de manos y pies evidenciaron acortamiento de metacarpianos y metatarsianos. En la actualidad se han documentado lesiones radioopacas en los pies (**Figura 4**) y múltiples lesiones subcutáneas predominantemente en las extremidades inferiores. Se dio asesoramiento genético como *de novo*, con riesgo de recurrencia para la pareja menor a 1% y de 50% para la descendencia del paciente.

El Servicio de Estomatología ha dado seguimiento y tratamiento y encontró: mala oclusión dental, surcos profundos y pigmentados de los molares superiores e hipoplasia de los incisivos molares, actualmente el paciente usa botón de Nance.

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



Figura 4. Imágenes radioopacas amorfas en tejidos blandos.

DISCUSIÓN

El osteoma cutis primario como tumor aislado en la edad pediátrica es excepcionalmente raro. En términos clínicos el número de tumores y su existencia en diferentes topografías y desde el punto de vista histopatológico el tipo de osificación (intramembranosa) lo distinguen del osteoma cutis secundario.³ Sin embargo, el osteoma cutis primario en niños constituye un tumor diagnóstico de diferentes padecimientos, porque 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. El análisis genético demostró la relación etiopatogénica entre las enfermedades mencionadas porque todas muestran mutaciones en el gen *GNAS* que codifica la subunidad alfa de la proteína G estimuladora (Gs alfa) que regula la actividad de la adenilciclase, que es un regulador negativo de la formación ósea. El fenotipo se relaciona con el origen (materno o paterno) del gen afectado.⁵⁻⁷

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. En términos histopatológicos 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 identificable.³ Desde el punto de vista radiológico, las neoformaciones óseas se evidencian como imágenes radioopacas amorfas desde puntiformes hasta varios centímetros en los tejidos blandos y en los ganglios basales en los niños con osteodistrofia hereditaria de Albright.⁸ Esta última topografía se descartó en nuestro paciente con tomografía axial computada y resonancia magnética cerebral.

Se han propuesto dos 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 la segunda teoría es la más aceptada.³ La disminución en la actividad de la subunidad alfa de la proteína G estimuladora se ha relacionado con la diferenciación osteogénica de las células mesenquimales, su alteración en los pacientes con osteodistrofia hereditaria de Albright explica potencialmente la existencia 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 las concentraciones de calcio y fósforo.¹¹

En términos moleculares 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 sana.¹² El papel de las proteínas morfogenéticas de hueso 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 Asimismo, las células mesenquimales actina positivas de músculo liso se han implicado en la osificación cutánea.¹²

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

El diagnóstico de osteoma cutis debe sospecharse con base en la historia clínica y la exploración física y puede corroborarse con una radiografía simple. El diagnóstico definitivo se establece 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 son válidos según cada caso. La administración de retinoides tópicos en casos superficiales puede favorecer la eliminación espontánea de fragmentos óseos.¹⁶ Se han publicado buenos resultados con la administración de bisfosfonatos 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 porque suelen ser múltiples y diseminadas. Debido a 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, en la que las manifestaciones clínicas y su severidad son muy variables, el osteoma cutis es la manifestación más específica y con frecuencia la inicial. La osteodistrofia hereditaria de Albright es una enfermedad metabólica poco frecuente, se hereda en forma autosómica dominante ligada con el sexo. Desde el punto de vista fenotípico, 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 manifiesta 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 dedo.¹⁷ Una radiografía simple confirma estas alteraciones cuando clínicamente son poco aparentes. La existencia y el grado de retraso en el desarrollo motriz y mental son variables.³ Las alteraciones dentales incluyen hipoplasia dental, alteraciones en las raíces dentales y retraso en la erupción dental.⁸

La **Figura 5** muestra una guía para la evaluación de un paciente pediátrico con osificación cutánea que facilita la diferenciación entre las cuatro 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 acrodios-tosis, entre otras, que deben considerarse en el abordaje integral de estos niños.

Debido a que la adenilciclasa está relacionada con la acción de la paratohormona y de otras hormonas, su alteración determina la existencia de resistencia a esas hormonas en los órganos blanco. En nuestro paciente se fundamentó el hipotiroidismo con hipertirotrópinemia. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con osteodistrofia hereditaria de Albright cursan con pseudohipoparatiroidismo que es una enfermedad hereditaria metabólica caracterizada por resistencia a la hormona paratiroidea (hipocalcemia, hiperfosfatemia y concentraciones elevadas de PTH). Algunos pacientes con osteodistrofia hereditaria de Albright no padecen resistencia a la hormona paratiroidea (calcio y fósforo nor-

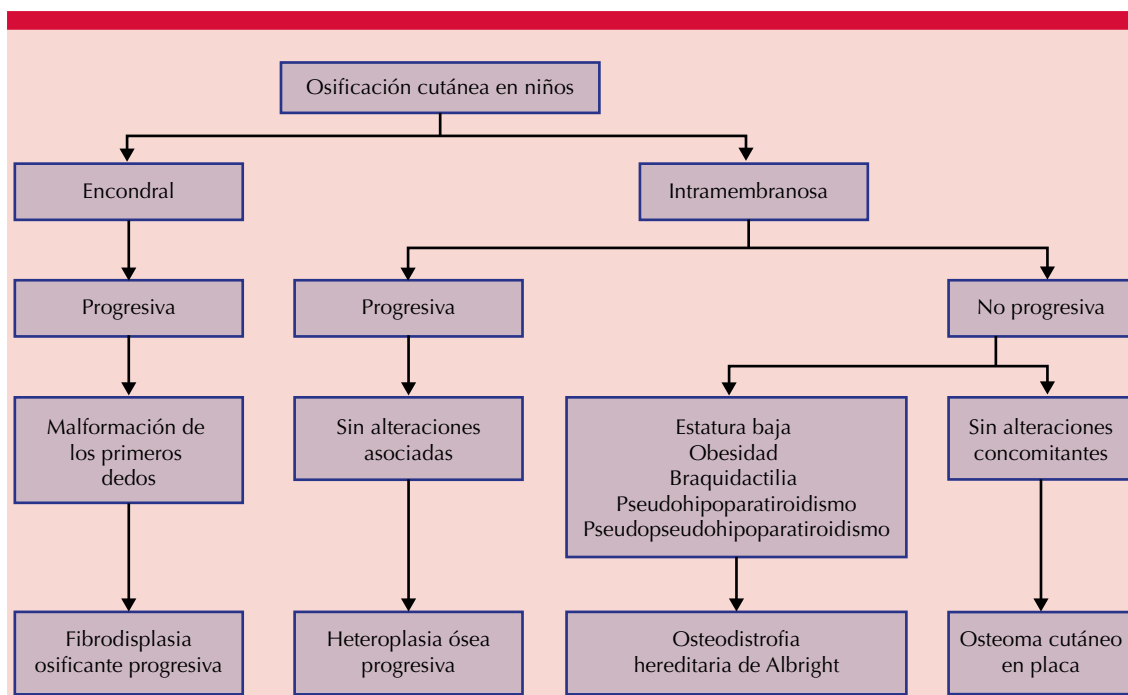


Figura 5. Guía para la evaluación de un paciente pediátrico con osificación cutánea.

males, PTH normal o elevada), esto se considera pseudopseudohipoparatiroidismo.^{8,11} En algunos casos de osteoma cutis con calcio sérico normal se ha encontrado hipercalcemia, por lo que la determinación de calcio en orina de 24 horas puede ser de utilidad en casos dudosos.¹⁷ El pseudohipoparatiroidismo y el pseudopseudohipoparatiroidismo 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 concomitante (pseudohipoparatiroidismo), las mutaciones en el cromosoma paterno determinan la existencia de pseudopseudohipoparatiroidismo en un paciente con las alteraciones fenotípicas de osteodistrofia hereditaria de Albright.⁶

De acuerdo con las características mencionadas, podemos considerar que este caso corresponde a una osteodistrofia hereditaria de Albright con pseudopseudohipoparatiroidismo. Sin embargo, la progresión a pseudohipoparatiroidismo (hipocalcemia y crisis convulsivas) se documentó en pacientes adultos que durante la edad pediátrica padecieron exclusivamente osteoma cutis y las alteraciones clínicas de osteodistrofia hereditaria de Albright.¹⁸ Lo anterior pone en evidencia la importancia de vigilar a estos pacientes porque el pseudohipoparatiroidismo y el pseudopseudohipoparatiroidismo son expresiones variables de una misma enfermedad, ya sea en diferentes miembros de la misma familia 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 que 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 manifestación desde el nacimiento de la osteodistrofia hereditaria de Albright, el osteoma cutáneo en placa, la heteroplasia ósea progresiva y la fibrodisplasia osificante progresiva.

La existencia de uno o más osteomas cutis en un niño es indicación de la búsqueda de alteraciones en exámenes de laboratorio que confirmen el diagnóstico de las enfermedades 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 permitirán establecer el diagnóstico temprano y el tratamiento integral. Un lactante con obesidad mórbida debe someterse a una exploración dermatológica exhaustiva para descartar nódulos que correspondan a osteoma cutis²⁰ y, si se confirma, completar el abordaje 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 manifestación clínica.

REFERENCIAS

1. Roth SI, Stowell RE, Helwig EB. Cutaneous ossification. Report of 120 cases and review of the literature. *Arch Pathol* 1963;76:44-54.
2. O'Donohill 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, et al. *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 expression 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-radio-lógicos en un caso de pseudohipoparatiroidismo tipo 1a: Osteodistrofia 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.