

Hiperostosis cortical generalizada. Presentación de cuatro casos. Descripción de una nueva variante.

ANTONIO IGLESIAS GAMARRA¹, CARLOS HERNÁNDEZ CASSIS², JOAQUÍN CUETO PÉREZ³, ALFONSO CHICHILLA GÓMEZ⁴, OSWALDO VELASCO DONADO⁵, JAIME MERCADO FERNÁNDEZ⁶, GLORIA DE EGEA⁷, EDUARDO EGEA⁸, OSCAR PÁEZ RODRÍGUEZ⁹

Se presentan cuatro casos de hiperostosis endóstea, todos adultos, 3 de raza negra y 1 mestiza, tres de los cuales se han podido observar durante seis años.

El motivo de consulta de los paciente fue una cefalea global y pulsátil con poca respuesta a los tratamientos convencionales.

En los casos observados encontramos algunos datos de enfermedad de Van Buchem y de Worth-Wollin en cuanto a la esclerosis simétrica del cráneo, base del cráneo y a la hiperostosis endóstea de los huesos tubulares largos; todos los pacientes tuvieron una elevación persistente de la fosfatasa alcalina. La cefalea, los dolores óseos mejoraron con la utilización de calcitonina de salmón y difosfonato y las cifras de fosfatasa alcalina se normalizaron. A todos los pacientes se les practicaron estudios metabólicos, gammagrafías óseas; a dos: biopsias de huesos y radiografías de cráneo y huesos tubulares largos. Pensamos que estos casos difieren de las variantes displásicas de hiperostosis cortical generalizada (Van Buchem y de Worth-Wollin) y creemos que no son una displasia ósea sino una enfermedad metabólica ósea. Proponemos una explicación etio-patogénica de la entidad. No observamos mejoría radiológica, ni disminución del endósteo óseo por el tratamiento.

Palabras claves: hiperostosis endóstea, hiperostosis cortical generalizada.

1. M.D. Internista Inmuno-Reumatólogo. Investigador asociado. División de Inmunogenética DANA FARBER Cancer Institute. Profesor visitante, Departamento de Patología. Escuela de Medicina - Harvard Medical School.

2. M.D. Endocrinólogo. Profesor de la División de Ciencias de la Salud. Universidad del Norte. Barranquilla, Colombia.

3,6. M.D. Nefrólogo. Profesor de la División de Ciencias de la Salud. Universidad del Norte. Barranquilla, Colombia.

4,5. M.D. Patólogo. Profesor de la División de Ciencias de la Salud. Universidad del Norte. Barranquilla, Colombia.

7,8. M.D. Profesor de la División de Ciencias de la Salud Universidad del Norte. Barranquilla, Colombia. Investigador asociado. División de Inmunogenética DANA FARBER Cancer Institute. Research Fellow, Departamento de Patología. Escuela de Medicina-Harvard Medical School.

9. M.D. Internista Gastroenterólogo. Profesor de la División de Ciencias de la Salud. Universidad del Norte. Barranquilla, Colombia.

© Universidad del Norte

Hiperostosis Endóstea

Estudio de cuatro casos. Propuesta para una explicación etiopatogénica.

Introducción

Las enfermedades metabólicas del hueso (E.M.H) conforman un grupo heterogéneo de enfermedades, cuya patogenia en la mayoría de ellas aún no está definida, exceptuándose los tres grupos siguientes; osteoporosis, osteomalacia e hiperparatiroidismo. En el resto de estas enfermedades parece existir un substrato familiar importante generalmente de carácter recesivo, cuya expresión fenotípica las hace poco frecuentes.

Las publicaciones médicas con respecto a las E.M.H. son pocas y la información que recibe el médico es mínima; lo que, aunado a la carencia de patólogos especializados en el hueso, la diversidad en la nomenclatura y en las descripciones de estas enfermedades, la multiplicidad de clasificaciones y finalmente la complejidad de los estudios metabólicos tales como metabolitos de la vitamina D, paratormona, calcitonina, calcio y fósforo, hace que estas enfermedades parezcan exóticas.

Uno de los problemas fundamentales en el estudio de las enfermedades metabólicas del hueso, es que no existe una clasificación adecuada para diferenciarlas, pues en la mayoría de las realizadas éstas son más morfológicas que dinámicas^{1,2,3,4}. Algunas enfermedades metabólicas se agrupan dentro de las displasias, como ocurre con las enfermedades osteocondensantes, en las cuales se ha podido documentar un trastorno en la osificación de la matriz ósea secundaria o un incremento de la actividad osteoblástica o a una disminución de la resorción osteoclástica o un defecto mixto a nivel de la unidad remodeladora del hueso^{1,2,3}. En ocasiones, el incremento del depósito óseo a nivel subperióstico puede incrementar el diámetro de la zona cortical (hiperostosis) y por ende ocasionar, por este efecto, un trastorno en el modelamiento óseo, lo cual produce un defecto en la morfología del hueso tubular largo (a nivel de la epífisis, metáfisis o diáfisis) conformando la imagen de un hueso displásico.

El incremento de la densidad óptica en las imágenes radiológicas de los huesos tubulares largos y en el cráneo asociado a los defectos morfológicos antes mencionados, han hecho que algunas enfermedades osteocondensantes tales como la hiperostosis cortical generalizada (H.G.C.)

(hiperostosis endóstea) sean agrupadas como displasias^{1,4} o como hiperostosis cráneo-tubular¹. Después de observar durante seis años, a cuatro pacientes con hiperostosis endóstea, a los cuales se les practicaron estudios de biopsias óseas, gammagrafías con tecnecio 99m + pirofosfato, estudios metabólicos y tratarlos con medicamentos que inhiben el depósito óseo, tales como calcitonina de salmón y un difosfonato, creemos actualmente que la hiperostosis cortical generalizada en sus variantes de Van Buchem o de Worth-Wollin conforman una enfermedad metabólica que compromete todos los huesos de la economía y no una displasia ósea.

Las hiperostosis cráneo-tubulares se definen como una serie de desórdenes genéticos con un rango de variabilidad clínica y que se expresan por un engrosamiento cortical endóstico a nivel de la diáfisis de los huesos-tubulares largos y cortos de manos y pies, con disminución del canal medular; a su vez, se asocia a un engrosamiento de la base del cráneo a nivel del occipucio y en el área petrosa. Se conocen dos variantes: la recesiva, descrita por Van Buchem⁵ y la dominante o de Worth-Wollin⁶. Diferimos un poco en cuanto al patrón de herencia encontrado en nuestros cuatro pacientes, pues nos llamó la atención el hecho de no hallar torus palatino en una de las familias estudiadas (padre e hijo) con la enfermedad; asociado, además, con un aumento persistente de la fosfatasa alcalina, hallazgo que contradice la variante tipo Worth-Wollin⁶; a su vez, en los casos de herencia autosómica-recesiva en las dos pacientes estudiadas en los estudios familiares debido a que nuestras observaciones eran algo diferente a lo informado en publicaciones anteriores con relación a la herencia. Estos casos pueden denotar que no son los genes los recesivos o los dominantes, sino que la expresión de recesividad o dominancia sea inherente al fenotipo⁷. En la expresión de los genes están implicados muchos factores conocidos, pero existen algunos desconocidos que afectan finalmente la expresión del fenotipo por medio de los cuales identificamos los diferentes genes⁷.

Creemos que estos cuatro casos representen variantes diferentes de la hiperostosis cortical generalizada, puesto que nuestros hallazgos tienen algunas características distintas. Además, planteamos la posibilidad de que esta entidad sea una enfermedad metabólica del hueso. Finalmente proponemos una hipótesis en cuanto a la etiopatogenia de la enfermedad.

Material y Métodos

Se estudiaron cuatro pacientes, procedentes: dos de Baranoa (Atlántico) uno de Cartagena y otra de Barranquilla, cuyas edades oscilaron entre los 24 a los 59 años. Tres pacientes eran de raza negra y 1 mestiza. El motivo de consulta de los pacientes era una cefalea global de tipo pulsátil con poca respuesta a los tratamientos convencionales a base de analgésicos, derivados del cono de centeno, anticonvulsivantes y betabloqueadores. A dos de los pacientes se les documentó un torus palatino.

A todos los pacientes se les practicaron los siguientes estudios paraclínicos y de gabinete: cuadro hemático, sedimentación globular, electroforesis de proteínas, calcio (4,5-5,7 mEq/l; 100-300 mg/24 horas se utilizó como método el metil-timol-azul Gindler y King); fósforo (2,5-4,5 mg; 500-1500 mg/24h, por la técnica del azul de molibdeno E.M. Gindler); fosfatasa alcalina (se utilizó como sustrato el p-nitrofenil fosfato- normal en el adulto 50-75 U); hidroxiprolina urinaria (cromatografía de alto voltaje de aminoácidos-usualmente no detectable en la orina), paratormona (P.T.H.) (29-85 pmoles/l (M-M) R.I.A. Inmunonuclear).

A dos pacientes se les practicó 17 cetosteroides y 17 hidroxisteroides. A todos los pacientes se les hicieron radiografías de cráneo y de hueso tubulares largos, tórax PA, pelvis AP, mano y pies; a dos pacientes se les tomó biopsia de hueso, se seleccionó el borde anterior de la tibia por el fácil acceso y por el compromiso especial de la diáfisis del hueso. Se les practicó gammagrafía ósea con 20 mci, por vía I.V. de Tc 99m M.D.P. (metildifosfonato); posteriormente, a las cuatro horas se tomaron imágenes (cráneo-huesos tubulares largos-pelvis AP-tórax).

El estudio de la biopsia del hueso se realizó por el método convencional de la descalcificación previa y posteriores coloraciones con hematoxilina-eosina (H.E.). Una muestra fue estudiada por nuestros patólogos y la otra se envió a Germán C. Steiner, patólogo óseo del Hospital for Joint Diseases-Orthopedic Institute de New York, U.S.A., cuyo reporte No. 81-S 151 fue compatible con el diagnóstico de hiperostosis cortical generalizada.

A todos los pacientes se les practicó dicho estudio y sólo a dos, un control dos meses después del tratamiento.

A los pacientes se les administró calcitonina de salmón (Calcimar R), 100 U M.R.C. por vía subcutánea;

difosfonato sódico (Didronel R), 400 mg/día, durante un mes; posteriormente, tres veces por semana. Dos meses después de iniciado el tratamiento se les practicaron sólo estudios de calcio, fósforo, calciuria, fosfaturia en orina de 24 horas y fosfatasa alcalina.

Resultados

La edad de los pacientes estudiados osciló entre los 24 y los 59 años. Tres casos son de raza negra y uno de raza mestiza. El motivo de consulta de los pacientes era una cefalea pulsátil que respondía muy poco a los tratamientos convencionales y a quienes se les había practicado electroencefalogramas que se habían informado como normales. Nos llamó la atención la facies tosca de los cuatro pacientes y los dolores osteomusculares inespecíficos especialmente en los miembros inferiores. La facies de los pacientes pudieran denotar un rasgo acromegálico, pero dicha posibilidad se descartó. La posición de los dientes era normal, sólo en el primer caso encontramos una hiperplasia gingival alrededor de la arcada del maxilar inferior (Fig. 1 A).



Fig. 1 A: Se observa la hiperplasia gingival alrededor de la arcada del maxilar inferior sin protrusión ósea importante.

1 B: Fascies tosca sin rasgo acromegálico.
1 C y D: Torus palatino.

No encontramos ninguna protrusión ósea especialmente a nivel de clavícula como se puede observar en pacientes con enfermedad de Paget⁸, en la esclero-osteosis⁹ y en los casos comunicados de Van Buchem⁵ y de Worth-Wollin⁶.

En los estudios radiográficos de los huesos tubulares largos y cortos se pudo demostrar un engrosamiento de la diáfisis ósea (hiperostosis endóstea), sin incremento del diámetro anteroposterior; no se encontró compromiso metafisiario ni epifisiario; solo en la zona cortical sobre todo a nivel subendóstico, se encontró el incremento óseo prácticamente en los sitios donde existe un incremento de la actividad osteoblástica a nivel diafisiario (Fig. 2,3). A nivel del cráneo se demostró una pérdida del diploe y el engrosamiento fué generalizado, siendo mayor en la base del cráneo y en la zona petrosa (Fig. 4 A, B, D, E).

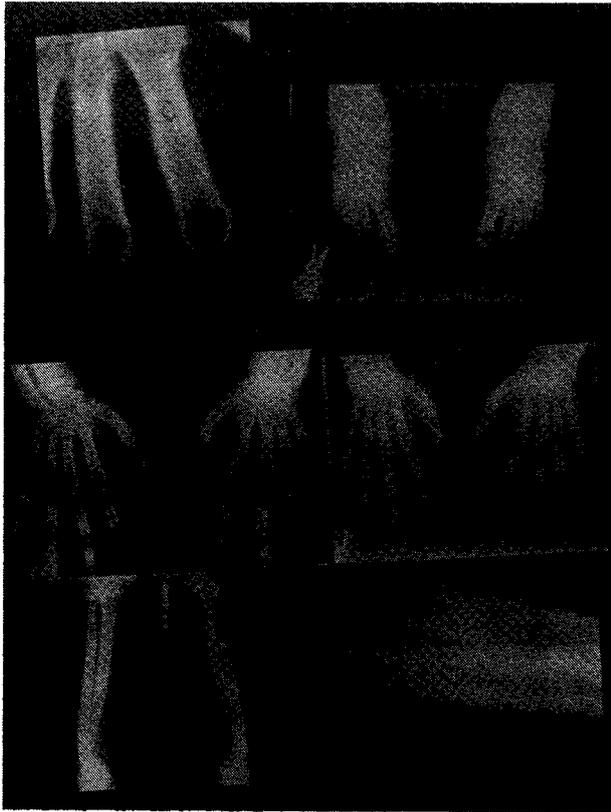


Fig. 2 A: Hiperostosis endóstea del cúbito y del radio (Diáfisis)
B: La punta de la flecha denota la reducción del canal medular.
C y D: Mano de dos pacientes, discreto aumento de la diáfisis ósea.
E: La punta de la flecha demuestra la estrechez del canal medular.
F: Pies. Discreto aumento de la diáfisis ósea.

En la pelvis el compromiso se pudo demostrar que estaba localizado a nivel acetabular y en la columna vertebral el compromiso fué a expensas de los procesos espinosos, esto lo hace diferente

de los casos reportados de osteomalacia axial y de fibrogénesis imperfecta¹².

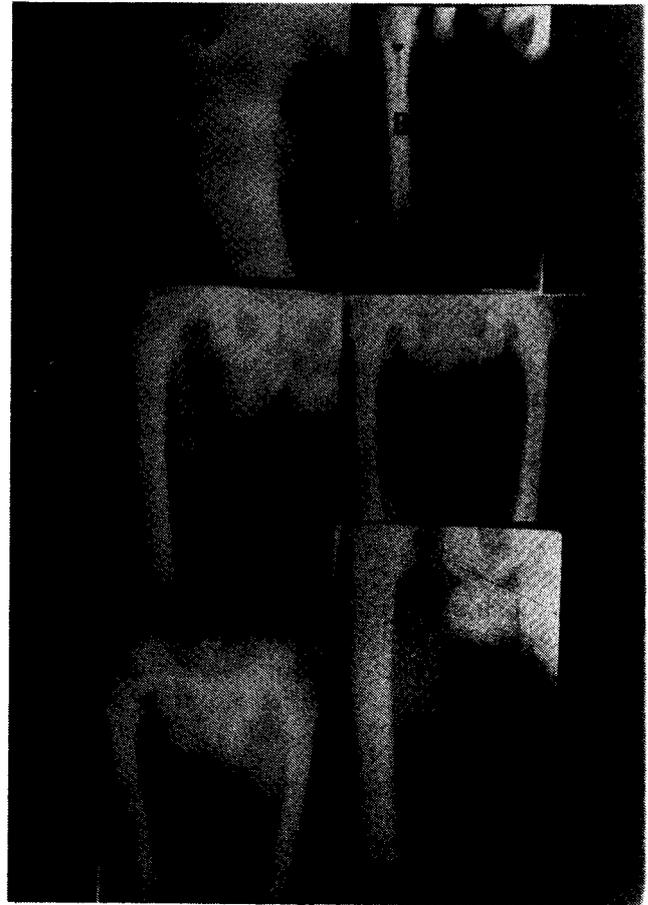


Fig. 3: La flecha demuestra el inicio de la hiperostosis ósea a nivel del femur.
B, C, D, E Y F: La hiperostosis ósea de los diferentes fémures a nivel diafisiario, sin incremento del diámetro A-P y la reducción del canal medular (flechas).

No hubo alteraciones de los rangos de movimiento de las articulaciones y la fuerza muscular se conserva normal. En cuanto a los estudios metabólicos, a pesar de que practicamos varias determinaciones (8 en el primer caso, 4 en el segundo, 3 en el tercero y 2 en el cuarto) el calcio, fósforo, magnesio y ácido úrico en sangre y en orina de 24 horas fueron normales. Solo encontramos una hiperuricosuria y una baja excreción de magnesio en un solo caso. En cambio los niveles de fosfatasa alcalina siempre estuvieron ligeramente elevados en todas las determinaciones y se normalizaron después de la terapia. Los estudios hormonales practicados a los pacientes como T3, T4, T.S.H., cortisol plasmático, paratormona, 17 hidroxisteroides, fueron informados como normales, excepto en los casos No. 1 y 4 en los cuales

se encontraron niveles de paratormona que oscilaban entre 300 a 800 pg/ml., asociados a niveles de calcio y fósforo normales en sangre y orina, lo que nos hizo pensar en la posibilidad de una resistencia a la acción periférica de la paratormona. Estos datos se deben tomar con reserva, ya que la estandarización de estas pruebas en nuestro medio es difícil debido a la falta de controles adecuados y a la dificultad que encierra el estudio de la P.T.H y a que solamente es un caso.

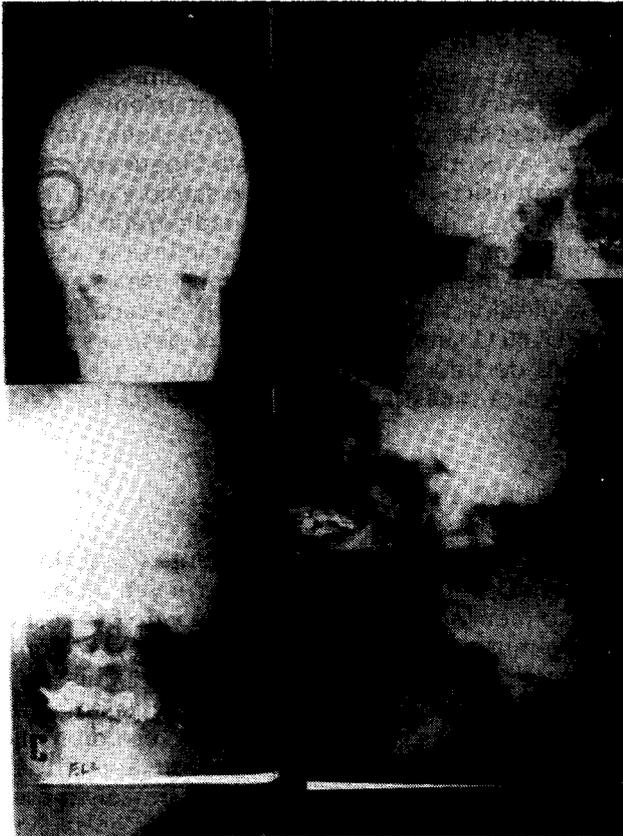


Fig. 4: Cráneo de los diferentes pacientes. Engrosamiento generalizado, pérdida del diploe, el engrosamiento se encuentra más acentuado en la base del cráneo y en la zona petrosa (B, D, F). En la figura 4 F, se observa el incremento de la osteo-condensación, pero no hay protusión ósea.

Informe de casos

F.LI. 59 años, masculino procedente de Baranoa (Atl.) de raza negra, No. de Afiliación 170-000632. La enfermedad comenzó a expresarse en 1977 por cefalea (hemicránea derecha) acompañada de pulsación de los vasos extracraneales, que no mejo-

raba con la ingestión de medicamentos tales como analgésicos, derivados del cornezuelo de centeno, anticonvulsivantes y betabloqueadores. La cefalea era de tipo permanente y en ocasiones el dolor se le exacerbaba durante la noche. Manifestaba además, dolores osteo-musculares en los miembros inferiores. En 1978, un año después, se le encontró disminución de la agudeza auditiva. Los estudios de audiometría, electronistagmografía, documentaron una sordera 4000 db, no relacionada con la enfermedad.

Se le practicaron diversos exámenes paraclínicos, tales como calcio y fósforo sanguíneos, calciuria y fosfaturia de 24 horas, fosfatasa alcalina y ácida, urea, creatinina, hidroxiprolina urinaria, paratormona, 17 cetosteroides, 17 hidroxisteroides; todos los exámenes practicados fueron normales, excepto la fosfatasa alcalina la cual, en ocho determinaciones durante siete años, se encontró alta (220 U, 320 U, 280 U, 180 U, 300 U, 200 U, 220 U, 280 U). En los estudios de gabinete tales como radiografías de huesos largos, cráneo y columna vertebral se documentó una hiperostosis cortical, que afectaba especialmente la diáfisis de los huesos tubulares largos de los miembros, manos y pies. El incremento del hueso cortical a nivel de la diáfisis ósea redujo el canal medular, sin alterar el diámetro antero-posterior de los diferentes huesos (Fig. 2A, C, E, F; 3 B, C). A nivel de cráneo se aprecia una obliteración del diploe con un engrosamiento importante de la bóveda craneana, especialmente a nivel de la base y del área petrosa. No se aprecia una buena neumatización de los senos paranasales (Fig. 4C, D, E). Se encuentra además un engrosamiento con osteocondensación de los maxilares. Las imágenes osteocondensantes también se pudieron documentar a nivel de clavícula, costilla, apófisis espinosas y región acetabular (Fig. 5). No se encontró un incremento del diámetro a nivel clavicular ni se observó un prognatismo (Fig. 5 A).

A finales de 1981, el paciente notó un incremento de la sordera y empezó a notar un aumento a nivel del maxilar inferior con protusión de partes blandas, a nivel retroalveolar (Fig. 1 A). Recibió tratamiento a base de calcitonina de salmón (Calcimar R) 100 U M.R.C./día, asociado a un difosfonato (Didronel R) 400 mg/día. Dos meses después el paciente se encontraba asintomático de su cefalea y de los dolores óseos. Se le practicaron nuevos estudios paraclínicos, donde se apreció una normalización de los niveles de fosfatasa alcalina a 50 U.

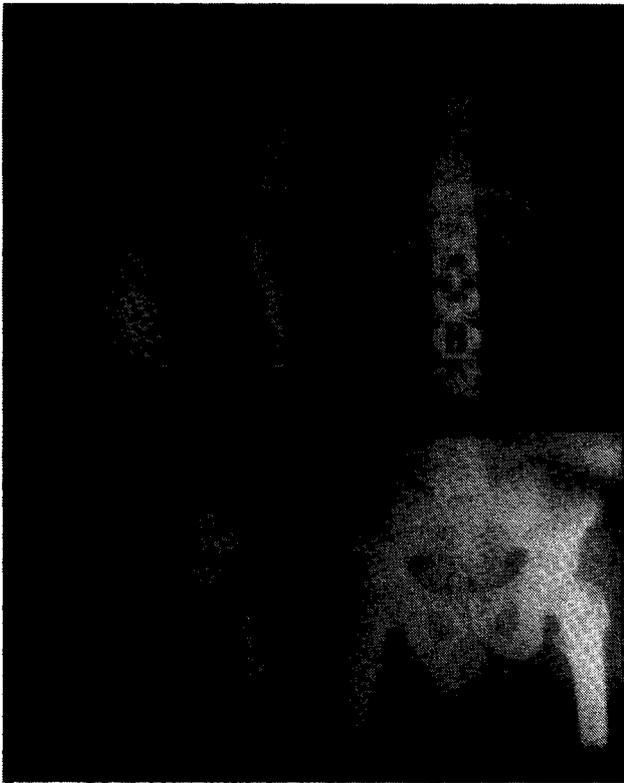


Fig. 5: Incremento de la condensación ósea en clavículas sin incremento del diámetro A-P respetando los extremos de este hueso. Además, osteo-condensación a nivel de las costillas y de los cuerpos vertebrales; en C y D incremento de la densidad ósea a nivel acetabular.

Caso No. 2

C.R. de 50 años, femenina, procedente de Cartagena, raza negra. La paciente ingresó a la Unidad Programática Institucional (U.P.I.) del ISS de Barranquilla en Febrero de 1981. La enfermedad se le inició cinco años antes de su ingreso por cefalea global, que la hizo buscar ayuda médica y fue tratada con múltiples analgésicos con poca mejoría de su cuadro clínico. Desde el mes de noviembre de 1980, la cefalea se hizo más intensa y continua. En febrero de 1981 acudió al hospital central del ISS. Con la experiencia del caso anterior y la presencia de un torus palatino (Fig. 1 C) asociado a los estudios radiográficos de cráneo, huesos tubulares largos, gammagrafía ósea con Tc 99m pensamos en la posibilidad de una H.Ĉ.G. Se le solicitaron estudios de calcio, fósforo en sangre y orina de 24 horas, fosfatasa ácida y alcalina. La fosfatasa alcalina se encontró elevada en las cuatro determinaciones que se le practicaron (200 U, 225 U, 300 U, 180 U) durante un año de segui-

miento. La paciente no se había percatado de una sordera la cual se pudo demostrar por medio de los estudios audiométricos; además, se le encontró una disminución del diámetro del conducto auditivo externo.

Caso No. 3

C.M. paciente de 3 años, femenina, de raza mestiza, consultó en febrero de 1981 por cefalea global de tres años de evolución; la paciente había consultado a diversos especialistas por su cefalea y se le había practicado todo tipo de exámenes paraclínicos y de gabinete sin un diagnóstico definido. Recibió tratamiento a base de analgésicos, derivados del cornezuelo de centeno, anticonvulsivantes y beta-bloqueadores. El examen físico reveló un torus palatino y una facies tosca (Fig. 1 D). Los estudios radiográficos documentaron una H.C.G. Se le practicaron además estudios metabólicos, gammagrafía ósea. La fosfatasa alcalina siempre permaneció elevada (250 U, 200 U, 80 U) antes del tratamiento, después de dos meses de tratamiento con Didronel R y Calcimar R la única muestra de fosfatasa alcalina fue de 45 U.

Caso No. 4

F. LI. de 24 años, hijo del paciente (caso No. 1), consultó, en julio de 1983, por cefalea global de más o menos un año de evolución y dolores óseos osteo-musculares en miembros inferiores. Por el antecedente de la enfermedad de su padre se le practicaron estudios radiográficos y gammagráficos de huesos. Se le solicitaron estudios metabólicos y sólo pudo demostrarse un aumento de la fosfatasa alcalina (120 U, 150 U) en seis meses. En vista de haber detectado dos casos en la familia, se solicitaron estudios radiográficos de hueso en dos hermanos que fueron informados como normales. Se le inició tratamiento con Didronel R y Calcimar R con mejoría de su cuadro clínico y reducción de la fosfatasa alcalina.

A los casos No. 1 y 4 se les practicaron estudios de CAMP (AMP cíclico) en orina de 24 horas, nos llamó la atención los títulos de 5000 nml/litro (normal: 2700 nml/l. R.I.A. Inmunonuclear corp), también este dato lo tomamos con reservas por la falta de controles adecuados. Asimismo a estos casos les dosificamos los niveles de Isoenzimas LDH 1-5 y no encontramos ninguna anormalidad.

A todos los pacientes les practicamos estudios gammagráficos óseos con Tc 99m MDP y a las tres

horas se procedió a analizar los diferentes huesos tubulares largos, cráneo, pelvis y columna vertebral. Al caso No. 1 (se le practicaron estudios gammagráficos y un estudio dos meses después de la terapia); a los casos No. 2 y 4, un estudio antes y después de la terapia; nos llamó la atención que, prácticamente, estos fueron normales (Fig. 6).

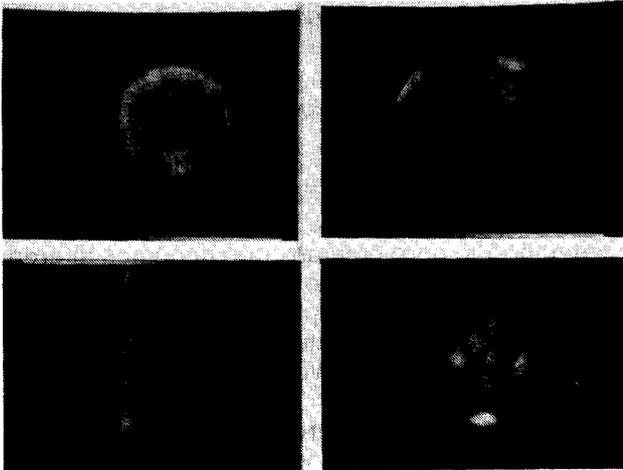


Fig. 6: Gammagrafía ósea. Normal.

Las biopsias óseas practicadas: No. 80-2339 de Barranquilla y la No. 81-S-151, del Hospital for Joint Diseases Orthopedic Institute, demostraron la presencia de numerosos canales haversianos rodeados de hueso lamelar concéntrico y algunas con osteocitos que son de características normales. Los estudios con luz polarizada fueron informados como normales (Fig. 7).

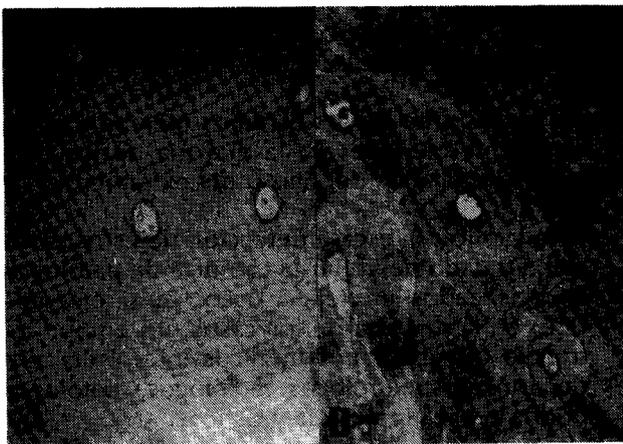


Fig. 7: Biopsia de hueso 10 X. Presencia de numerosos canales haversianos rodeados por hueso lamelar concéntrico y algunas lagunas con osteocitos, que son de características normales.

No encontramos compromiso de pares craneanos, excepto la sordera en los Nos. 1 y 2; tampoco encontramos sindactilia y otras malformaciones digitales; además, no observamos displasias a nivel epifisiario, diafisiario o metafisiario, ni disostosis cráneo-facial tipo Crouzon o acrocefalonsindactilia tipo Alpert⁴.

Discusión.

Desde la descripción inicial, en 1904, de la osteopetrosis por Albers-Schonberg¹³, muchas enfermedades osteocondensantes, se catalogaron como osteopetrosis; es decir, el término propuesto por Albers-Chonberg sirvió como un "cajón de sastre" para denominar cualquier enfermedad en la cual se encontrara un aumento de la densidad óptica como osteopetrosis; así, de esta forma, algunos casos de hiperostosis cortical generalizada se diagnosticaron como osteopetrosis, lo que, aunado a la falta de un conocimiento dinámico de las enfermedades osteocondensantes y a la imposibilidad de separar las displasias óseas con osteocondensación (picnodisostosis) de las enfermedades metabólicas, ha hecho que, aún en 1984, algunas enfermedades con esclerosis ósea, hipersostosis, se sigan agrupando como displasias óseas.

Al analizar las diversas publicaciones en las cuales se empezaron a estudiar las hiperostosis encontramos que, en 1778, Jourdain¹⁴ describe el caso del hijo de un cirujano quien, a la edad de 12 años (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 de edad, empezó a perder la agudeza visual y murió a los 45 años. Posteriormente, otro caso es estudiado por Lebert¹⁵. En la historia de la medicina actual se conoce con el nombre de cráneo del paciente de Lebert, el cual pesó 4.250 g. y sólo el maxilar inferior 1.500 g. y llamó la atención el engrosamiento de la bóveda craneana. Es posible que este sea un caso de esclerosteosis.

En 1891, Arnold¹⁶ describe 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 de tejido óseo a nivel subperióstico y a nivel de la diáfisis; en la historia clínica del paciente se anotaba que los miembros, las manos y los pies empezaron a crecerle 30 años antes de su muerte. A su vez, presentaba cambios cutáneos compatibles con paquidermia, lo que nos lleva a pensar que este caso sea el de una acromegalia o una

paquidermo-periostosis. En 1929, Engelmann¹⁷ descubre un niño que consulta por dolor en miembros inferiores e incapacidad para la marcha, debido al cansancio. Al examen físico llamaba la atención el incremento del diámetro de los huesos en los miembros, que comprometía la diáfisis y el canal medular lo que ocasionaba un síndrome anémico. Veinte años después, Ribbing¹⁸ describe otra forma hereditaria de una enfermedad ósea que afectaba los huesos largos de los miembros inferiores habiéndose iniciado en la pubertad. Actualmente, pensamos que estos son ejemplos clásicos de displasia diafisaria clásica en la cual el compromiso sólo afecta la diáfisis, el diámetro del hueso y el canal medular, sin que lo haya a nivel del cráneo, columna, clavícula y costillas.

En 1950, Halliday¹⁹ describe el caso de una niña de 10 años con cambios de hiperostosis a nivel del cráneo, maxilar inferior y costillas, asociada a una atrofia del nervio óptico y a una sordera neurosensorial. En 1954, Van Buchem, Hadders y Ubbens, describieron un par de hermanos con una enfermedad ósea diferente, caracterizada por una hiperostosis cortical a nivel de todos los huesos tubulares largos, cráneo, atrofia del nervio óptico y sordera⁵.

En 1962, los mismos autores registraron siete nuevos casos y describieron algunos detalles de la misma entidad²⁰. Sólo en 1971, Van Buchem documentó ocho nuevos casos de descendientes de tres familias y al parecer los ocho pacientes estaban relacionados y se planteó la posibilidad de que la enfermedad sea de tipo hereditaria y ésta se herede en forma autosómica recesiva²¹. Describe tres niños de 10, 8 y 7 años con la enfermedad, todos los pacientes con parálisis facial, siendo el adulto de tipo bilateral y en los niños unilateral; además, los niveles de isoenzimas de fosfatasa alcalina se encontraron ligeramente altos en dos adultos y en los niños. Nos llamó la atención la asociación en el primer caso con alcaptonuria y amaurosis congénita (enfermedad de Leber). La hija del segundo caso tuvo una disostosis tipo Crouzon y una acrocefalosindactilia tipo Alpert²¹. Fosmoe, Holm y Roscoe describen un caso adicional y en 1968, propusieron el nombre de enfermedad de Van Buchem²². En 1958, Truswell describe dos casos de muchachos sudafricanos que tenían una enfermedad que parecía osteopetrosis pero se asociaba con sindactilia y la propusieron como una variante. En 1967, Hansen⁹ propuso el término de esclerosteosis para esta nueva entidad.

Worth y Wollin⁶, en 1966, describen una variante de la enfermedad de Van Buchem, con una historia genética de tipo dominante, con aumento de fosfatasa alcalina; en estos casos se demostró un torus palatino. En 1968, Russell Bizzozero y Omori describieron, a su vez, seis casos de un tipo raro de osteo-esclerosis, que denominaron osteoesclerosis idiopática, en japoneses que sobrevivieron al estallido de la bomba atómica. Estos casos parecían enfermedad de Van Buchem, pero se distinguían por tener niveles normales de fosfatasa alcalina, la herencia era de tipo dominante y el crecimiento del cráneo no era progresivo²⁴.

Actualmente estamos de acuerdo con el término de hiperostosis endóstea propuesto por Van Buchem para referirse a las hiperostosis cortical generalizada, pero creemos que debemos diferenciar aquellos casos de origen metabólico, como los casos nuestros, de aquellos casos en los cuales pueda existir un fenómeno displásico (variante de Van Buchem-Russell o Worth-Wollin).

En cuanto a las hiperostosis cráneo-tubulares de origen metabólico y las displasias cráneo-tubulares existe una confusión en la literatura médica, que pensamos se presenta por lo siguiente:

1. No se hacen talleres en los cuales se pueda unificar criterios clínicos y de laboratorio para establecer diagnósticos definidos de una enfermedad, como ocurre con el H.L.A. (antígenos de histocompatibilidad).
2. Cada autor, que describe una de estas enfermedades propone, en ocasiones, una clasificación lo que ha hecho confuso el campo de las enfermedades óseas.
3. No se dispone de los estudios metabólicos de estas enfermedades en la mayoría de los centros hospitalarios del país o del extranjero.
4. Para explicar la escasa detección de estos casos se ha tratado de argüir la carencia de patólogos especializados en tejido óseo, pero creemos que, en la mayoría de los casos, un equipo de trabajo integrado por médicos internistas, endocrinólogos, nefrólogos, radiólogos y patólogos podría realizar estos diagnósticos.
5. La mayoría de las clasificaciones se basan en estudios morfológicos y no en criterios dinámicos.

6. La utilización de epónimos ha creado más confusión que beneficio porque así una misma enfermedad tiene múltiples denominaciones.

Antes de plantear nuestra hipótesis sobre la posible patogénesis de las hiperostosis endósteas (H.E.) queremos hacer un diagnóstico diferencial de las diferentes enfermedades óseas en las cuales puede haber confusión con esta entidad. Para ello es necesario caracterizar las diferentes variantes de las H.E.

Hiperostosis endóstea: este es el nuevo nombre de la hiperostosis cortical generalizada propuesto por Van Buchem en 17 pacientes estudiados por él.

La hiperostosis cráneo-tubulares son una serie de desórdenes genéticos con un rango de variabilidad clínica. Esta variante es de tipo recesivo, se puede iniciar en la adolescencia y cursar en forma asintomática y se manifiesta por un engrosamiento cortical endóstico de los huesos tubulares largos y los cortos de las manos y los pies, con disminución del canal medular, pero sin incremento de su diámetro^{20,21,25,33}. Además, se encuentra un engrosamiento del cráneo, especialmente a nivel de la base, en el occipital y en el área petrosa. (Fig. 2). El maxilar se compromete generalmente; sin embargo, el grado de compromiso puede ser variable. Hay engrosamiento y esclerosis de las clavículas y costillas como también del acromión, del proceso coracoide y la cavidad de la escápula; en una fase tardía, sí puede haber incremento, lo que puede hacerlo confundir con la enfermedad de Paget. El compromiso de los huesos tubulares largos y cortos afecta solamente a la diáfisis respetando la metáfisis y las epífisis^{5,20,21,24,33}. Debido a la afección torácica a algunos pacientes asintomáticos se les hace el diagnóstico al practicárseles una radiografía de rutina. El compromiso de la columna vertebral es variable; casi sólo afecta a los procesos espinosos, respetando los cuerpos vertebrales. En la pelvis, el sitio que más comúnmente afecta es a nivel acetabular^{5,20,21,22,31,32,33}.

El diagnóstico de esta entidad puede ser fortuito, al examinar una radiografía de cráneo para estudiar una cefalea o al tomar una placa de tórax por cualquier afección pulmonar. En ocasiones puede orientarse por la parálisis de un par craneano o un dismorfismo facial evocador de una acromegalia, pero sin engrosamiento de la lengua ni modificaciones de las extremidades. Algunos pueden también consultar por sordera y disminución de la agudeza visual.

Eastman y Bixler²⁹, postulan a su vez que la H.E. es el resultado de un defecto en la etapa moduladora endocondral en la transformación del osteoclasto a osteoblasto de acuerdo con la teoría de Rasmussen y Bordier³⁴ sobre el origen embriológico único del osteoblasto y del osteoclasto, teoría que está prácticamente desechada debido al origen diferente del osteoblasto y del osteoclasto³⁵⁻³⁷.

Desde el punto de vista radiológico, se encuentra una esclerósis simétrica del cráneo con obliteración del díploe; los senos paranasales se encuentran bien desarrollados. Las clavículas y las costillas son hipertróficas, con una reducción de la cavidad medular como resultado del engrosamiento del tejido compacto. En los huesos tubulares se encuentra una esclerosis diafisaria por el engrosamiento endóstico de la cortical^{5,20,21}.

En los estudios histopatológicos de biopsias de huesos y en algunas autopsias se encontró un incremento en el tamaño de las trabeculaciones óseas, depósito de hueso lamelar maduro a nivel de la superficie endóstica^{5,20,21}.

Variante de Wort-Wollin.

Es una hiperostosis endóstea de transmisión dominante. Clínicamente es asintomática; no hay compromiso neurológico. El dismorfismo facial es inconstante y cuando se le encuentra hay poco compromiso del maxilar. En todos los pacientes se observa un torus palatino. La fosfatasa alcalina en estos pacientes, siempre es normal^{b,32}. El torus palatino creemos nosotros que no tiene ninguna importancia diagnóstica, pues lo observamos con mucha frecuencia en la población caribeña; inicialmente a todos los pacientes que tenían torus palatino asociado a un cuadro de cefalea les empezamos a investigar una hiperostosis endóstea; para ello, estudiamos 20 pacientes cuyas edades oscilaban entre los 20-45 años; 15 mujeres y cinco hombres. Les hicimos radiografías de cráneo, tratando de encontrar alguna relación pero no detectamos ningún caso, por ello pensamos que el torus palatino es un hallazgo casual especialmente en la raza mestiza y negra.

Osteoesclerosis idiopática

Russell y col²⁴, comunicaron seis casos de una misma familia, al detectar en dos un incremento de la densidad ósea en una radiografía de tórax de rutina. En el examen físico encontramos un discreto dismorfismo facial con un maxilar pro-

nunciado y una cara tosca. Desde el punto de vista radiológico, encontramos las mismas alteraciones que en las variantes anteriores, pero el incremento de la densidad ósea corría paralelo con la edad.

Un modo de transmisión podría ser dominante ligado al cromosoma X, similar a lo que se observa en el raquitismo resistente a la vitamina D. No se incrementaron los niveles de fosfatasa alcalina, excepto en un adolescente, que tenía valores discretamente aumentados²⁴.

Podemos pensar que estas tres variantes de hiperostosis endóstea tienen un substrato genético familiar, cuya extensión aún no ha sido precisada, además de que, siendo escasa su frecuencia, la difusión y conocimiento a través de la literatura médica no es muy amplia. Podemos pensar que la hiperostosis endóstea podría ser una sola entidad, pero con amplia variabilidad en su expresión. Se ha podido observar que las enfermedades recesivas autosómicas tienen un rango estrecho con su variabilidad clínica, aun cuando se ha informado amplia variabilidad en algunas enfermedades recesivas como son la hemocistinuria, la ocronosis y la displasia diastrófica³⁸.

Esclerosteosis

Fue reconocida como una entidad diferente por Trunswell, en 1958²³. Algunos casos los confundieron con la osteopetrosis o enfermedad de Albers-Chonberg. Es una enfermedad rara y se hereda en forma autosómica recesiva. Se ha observado con más frecuencia dentro de los africanos³⁹.

Se puede observar desde el nacimiento, por la presencia de varios grados de sindactilia, usualmente del 2o. y 3er. dedos, asociada con displasia de uñas y desviación radial de las falanges terminales. A través de la infancia y adolescencia, los pacientes pueden consultar por parálisis de los nervios faciales; puede ser unilateral o bilateral y presentar sordera conductiva debida a trastornos de la motilidad de los huesecillos del oído medio^{23,39}.

En la vida adulta temprana puede haber compromiso del nervio óptico y papiledema por aumento de la presión intracraneal. La compresión del nervio olfatorio y del trigémino es una complicación menos común. La hiperostosis ósea y el crecimiento progresivo de los maxilares y del frontal se empieza a notar a la edad de cuatro años³⁹. El dismorfismo facial es obvio a la edad de

doce años y se acentúa hacia la tercera década. En esta etapa se van a encontrar las consecuencias de las parálisis de los pares craneanos; usualmente muchos de estos pacientes tienen proptosis, mal alineamiento de los dientes e hipoplasia relativa de los huesos de la cara. El gigantismo es otra de las manifestaciones de la enfermedad; muchos adultos hombres tienen una talla de 1.98 mts.; las mujeres 1.83 mts.³⁹. La salud general es buena y tienen una capacidad intelectual normal.

Desde el punto de vista de laboratorio, los niveles de fosfatasa alcalina se encuentran elevados en una fase temprana de la enfermedad.

El tratamiento de estos pacientes se limita a mejorar los efectos de la hiperostosis; para ello se trata de descomprimir los nervios afectados. La cefalea, usualmente secundaria a un aumento de la presión intracraneal, se mejora con craneotomía. La sordera usualmente no tiene tratamiento. Debido a la deformación facial, muchos de estos pacientes requieren psicoterapia.

Hiperfosfatasa hereditaria u osteoectasia

Tiene varias denominaciones tales como *hiperostosis corticalis*, *deformans juvenilis*, *osteochalasia desmialis familiaris*, enfermedad de Paget juvenil. Las características clínicas de esta entidad consisten en una deformación progresiva del esqueleto, que se inicia en el segundo o tercer año de edad; usualmente se encuentra debilidad muscular, pero es frecuente la fractura. Se asocia con cierta frecuencia de parálisis de pares craneanos, talla corta e hipertensión arterial^{40,41}.

Desde el punto de vista de laboratorio, los niveles de fosfatasa alcalina se encuentran muy elevados llegando a cifras de 400 a 500 U. Usualmente el diagnóstico se hace en la infancia y su pronóstico es malo. En uno de los pacientes descritos se encontró en la orina glicilprolina y prolihidroxiprolina, pero su significado no es muy claro.

El cráneo muestra un ensanchamiento; las tablas son amplias, poco definidas y hay pérdida del hueso compacto; se observan algunas áreas hiperdensas con otras hipodensas que confieren al cráneo una imagen algodonsa^{40,41}.

Displasia diafisaria progresiva, enfermedad de Camurati-Engelman

Es una displasia ósea de tipo osteosclerótico que se caracteriza por la formación de nuevo

hueso a lo largo de la superficie perióstica de los huesos tubulares largos, especialmente de miembros inferiores^{17,42}.

Ocasionalmente, los huesos tubulares cortos pueden comprometerse. Se han descrito formas variables desde el punto de vista de su expresión clínica como radiológica. Se pueden presentar casos familiares, esporádicos, formas leves, intermedias y avanzadas. Es congénita y se observa sobre todo en el niño, aunque en los adultos también se puede presentar; afecta a ambos sexos por igual, clínicamente lo que llama la atención es la dificultad para la marcha porque, amplían su base de sustentación, y los pies están muy separados^{17,42}.

El examen físico revela un retardo del crecimiento, desnutrición y un grado variable de atrofia muscular⁴³. Las manifestaciones radiológicas las describen Neuhauser y col.⁴⁴ en la siguiente forma:

1. Distribución esquelética simétrica.
2. Agrandamiento fusiforme de las diáfisis de los huesos largos y engrosamiento de la cortical por acreción endóstica y perióstica de hueso nuevo moteado sin trazado trabecular reconocible respecto a la metáfisis y de la diáfisis.
3. La base del cráneo muestra un aumento amorfo de la densidad.
4. Casi nunca se comprometen las escápulas, las costillas, las clavículas, las vértebras, las manos y los pies.

Los estudios gammagráficos, realizados por Kumar y col.⁴⁵ en cuatro pacientes, no demostraron alteración en dos, lo cual podría indicar que las lesiones óseas pueden madurar, causando una disminución de la actividad de la enfermedad. Los estudios realizados por Singleton⁴², desde el punto de vista histológico, mostraron un engrosamiento de las arterias de la médula ósea, periostio y tejido subcutáneo circunvecino y concluye que esto produciría una reducción en el flujo sanguíneo que podría explicar algunas de las anomalías clínicas y patológicas.

Hiperostosis cortical infantil. Síndrome de Caffey y Silverman

En 1945, Caffey y Silverman⁴⁶ describieron cuatro casos que denominaron hiperostosis cortical

infantil. Es una enfermedad curable, aun cuando se ha descrito la forma crónica, afecta el feto y al lactante, no se conoce su etiología y se puede observar en varias generaciones de una familia; no se ha demostrado su naturaleza genética.

El comienzo es súbito, por lo general antes de los seis meses; el lactante se torna irritable y aparecen tumefacciones duras y sensibilísimas en los tejidos blandos, en íntima relación con el hueso subyacente, representando una reacción del tejido conectivo que cubre a una reacción intraperióstica primaria^{46,48}. El aumento del volumen de la zona del maxilar inferior es constante y confiere un aspecto típico de la facies del lactante. Además, hay compromiso del estado general, con fiebre, anorexia, erupción morbiliforme, derrame pleural y pseudoparálisis de los miembros superiores. Desde el punto de vista de laboratorio, se caracteriza por anemia, leucocitosis que puede ser de 30.000 o más, con neutrofilia, la velocidad de sedimentación está elevada por encima de 50 mm en una hora; además, hay aumento de la fosfatasa alcalina^{46,48}.

Las alteraciones radiológicas, debido a la neoformación ósea, afectan con más frecuencia al maxilar inferior, la clavícula y el cúbito, pero puede comprometer cualquier hueso a excepción de los cuerpos vertebrales y las falanges. Un rasgo que se debe tener en cuenta es la afección severa del cúbito con poco compromiso del radio. La hiperostosis afecta a la diáfisis de los huesos tubulares y respeta la metáfisis y la epífisis. Las lesiones escapulares, que se inician antes de los seis primeros meses, son unilaterales y pueden confundirse con tumores malignos; cuando comprometen las costillas, la hiperostosis afecta los segmentos hemiaxilares. Todos los huesos que se comprometen presentan reacciones periósticas rápidas y progresivas; al principio localizadas en la diáfisis van lentamente extendiéndose a la longitud del hueso y aumentan su diámetro. Todas las lesiones regresan simultáneamente con los síntomas. Pero se han descrito algunos casos de recurrencia durante años⁴⁹. Los exámenes histológicos en la fase aguda se confinan al periostio; las alteraciones intraperiósticas consisten en un proceso inflamatorio agudo con numerosos leucocitos polimorfonucleares. En algunos casos ha sido encontrada una necrosis fibrinoide de las fibras de colágeno por lo que se ha sugerido la denominación de collagenosis para esta entidad^{46,47}. La utilización de esteroides ha demostrado efectos benéficos.

La hiperostosis cortical generalizada es una afección osteocondensante que compromete especialmente al cráneo y los huesos tubulares largos. Se han descrito variantes: la de Van Buchem, que se caracteriza por una sobreproducción ósea a nivel del cráneo y la diáfisis de los huesos tubulares, respetando la epífisis y la metáfisis (Fig. 8). Se transmite como rasgo recesivo autosómico. Los pacientes consultan por una parálisis de un par craneano o un dismorfismo facial evocador de una acromegalia. Desde el punto de vista de laboratorio, se encuentra un aumento constante de la fosfatasa alcalina. La otra variante es la de Worth-Wollin, de transmisión dominante. Clínicamente es asintomática. El dismorfismo facial es inconstante, no hay compromiso de pares craneanos, pero se observa un *torus palatinus*. La fosfatasa alcalina en todos los pacientes es normal.

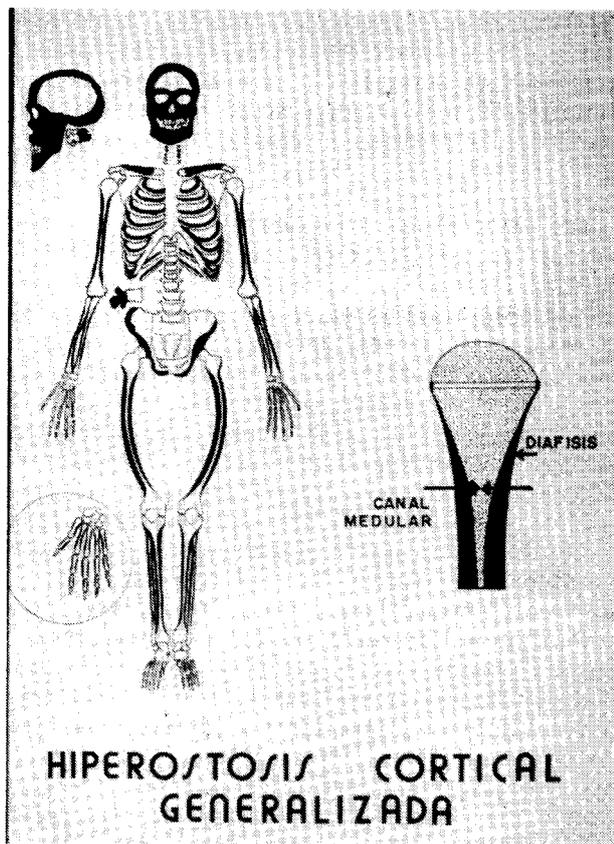


Fig. 8: Diagrama del esqueleto donde se señala, en negro, el incremento óseo (Hiperostosis) de los diferentes huesos tubulares, largos y cortos y el engrosamiento generalizado del cráneo.

Estudiamos cuatro pacientes, 3 de sexo femenino y 1 masculino cuyas edades fueron 59, 50, 39

y 24 años, quienes consultaron por una cefalea de más de tres años de evolución en 3 de los casos y de un año en el cuarto caso (Fig. 1). El examen físico no demostró dismorfismo facial, pero dos presentaban un *torus palatinus*; hubo un aumento constante de la fosfatasa alcalina en todos los casos. Las radiografías del cráneo, huesos tubulares y la columna vertebral demostraron una hiperostosis de la diáfisis de los huesos tubulares largos y del cráneo. En los estudios gammagráficos no se encontró un aumento de la captación del radionúclido en esta área.

En nuestros casos encontramos datos de enfermedad de Van Buchem y de Wort-Wollin; además de la cefalea pulsátil, dos de estos pacientes manifestaron tener dolores óseos generalizados; el estudio genealógico, sólo demostró una herencia autosómica dominante en los casos 1 y 4, pero estos dos pacientes no tenían *torus palatinus*, ni encontramos dismorfismo facial (Fig. 1 A,B).

Desde el punto de vista radiológico encontramos esclerosis simétrica del cráneo; la base del cráneo medía 3 cm., había obliteración del díploe y los senos paranasales estaban bien desarrollados (Fig. 4 D punta de flecha). Encontramos, además, esclerosis simétrica del maxilar inferior, clavícula y costilla. A nivel de los huesos tubulares largos se observó un engrosamiento de la superficie endóstica de la cortical, lo que producía un ensanchamiento de ésta con disminución de la cavidad medular. No encontramos incremento del diámetro antero-posterior, la metáfisis y la epífisis no se comprometieron; las costillas y las clavículas estaban escleróticas; sólo en un caso encontramos aumento del diámetro; las apófisis espinosas de la columna lumbar las encontramos escleróticas, pero no observamos afectación de los cuerpos vertebrales; a nivel de la pelvis encontramos discreta esclerosis del acetábulo (Fig. 5 C, D).

En nuestros casos pudimos demostrar que existe un incremento en la formación del hueso lamelar a expensas de una hiperactividad osteogénica subperióstica por los siguientes hechos:

1. Las biopsias de huesos demostraron numerosos espacios haversianos rodeados por hueso lamelar concéntrico que contenían a su vez lagunas con osteocitos, es decir un incremento en la formación del hueso normal.
2. Los estudios gammagráficos no demostraron ninguna alteración en la concentración del tec-

necio 99, debido a que el estímulo en la formación ósea es osteoblástico y no osteoclástico.

3. El incremento persistente de los niveles de fosfatasa alcalina (marcador biológico de actividad osteoblástica) y la reducción de los niveles con el tratamiento a base de calcitonina-difosfonato.

La interpretación metabólica de los hallazgos encontrados en nuestros cuatro pacientes encontrados con H.E. se nos hace difícil por la ausencia de estudios metabólicos previos, tales como metabolitos de la vitamina D, paratormona y calcitonina en esta entidad y los pocos realizados son normales³¹ y por nuestras limitaciones de laboratorio. Respecto a la herencia, existen ciertas contradicciones en las diferentes publicaciones^{5,6,21,24,27,28,29} y esto lo reflejan nuestros 4 casos, tampoco podemos negar que existe cierta tendencia hereditaria, posiblemente recesiva, con cierto grado de penetrancia. Además, de los dos puntos mencionados anteriormente, alteración metabólica y herencia, tenemos que tener en cuenta el ambiente (área del Caribe) y el estrés mecánico a nivel de la matriz osteoide, (incremento de hueso normal), que nos inducen a plantear la posibilidad de un origen multifactorial de la H.E.

En todos nuestros pacientes, además de la hiperostosis endóstea, el único parámetro biológico constante fue la elevación de la fosfatasa alcalina lo cual podría ser el reflejo de una actividad osteoblástica aumentada. Los osteoblastos son las células óseas encargadas de la formación del hueso^{35,38} y en estos cuatro casos encontramos una excesiva formación del hueso normal, por lo tanto podría pensarse que la alteración primaria en estos casos se iniciaría a nivel del osteoblasto, con un incremento de su actividad, posiblemente relacionado con múltiples factores tales como:

1. Una desrepresión genética lo que conduciría a una autonomización del osteoblasto con un incremento en la síntesis proteica (matriz osteoide).
2. El aumento de dicha matriz induciría a su vez a más estrés mecánico y más síntesis ósea, con liberación local de factores de crecimiento óseo, con un control de tipo autocrino.
3. Un estímulo hormonal persistente a nivel del osteoblasto, ya sea por exceso de alguna hormona estimuladora de la medulación ósea como la 25 (OH) D3 o la 24, 25 (OH) D3 o bien por la ausencia de la acción de las hormonas frenadoras como la P.T.H.⁵⁰⁻⁵⁸.

4. No podemos descartar un defecto de las células osteoclásticas, que alterarían la modulación normal que estas células ejercen sobre las osteoblásticas y así se produciría un incremento relativo en la actividad osteoblástica con una disminución de la actividad osteoclástica, es decir, disminución de la resorción ósea e incremento de la formación. Otro aspecto importante de nuestros casos es la respuesta clínica a la terapia con calcitonina-difosfonato y el descenso de la fosfatasa alcalina a niveles normales que pone en evidencia una posible respuesta hormonal de las células osteoblásticas de estos pacientes a la acción de la calcitonina-difosfonato^{52,59}.

Por otra parte, no debemos olvidar que el habitat natural de nuestros pacientes es la costa atlántica de Colombia, en plena zona tórrida, en donde los días soleados abarcan más del 95% anual. Como se conoce que la vitamina D puede producirse endógenamente por acción de los rayos solares^{52,53,55} nuestros pacientes podrían tener hiperproducción de estos metabolitos, los cuales se sabe que favorecen la formación ósea y en presencia de una alteración patológica primaria, bien sea del osteoblasto o del osteoclasto, aunado a una susceptibilidad hereditaria harían de la H.E. una entidad multifactorial .

En conclusión, podemos decir que estamos ante la presencia de una nueva variante de hiperostosis cortical generalizada no displásica, pues no reúne ninguno de los criterios propuestos por Rubin⁴, ni hace parte de los desórdenes constitucionales óseos de acuerdo con las diferentes clasificaciones, como las de Macksick y Scott¹, Maroteaux² Reifstein³ y Spranger⁶, sino de una hiperostosis endóstea de origen metabólico en la cual podrían estar implicados aspectos celulares hereditarios conjuntamente con alteraciones hormonales secundarias o primarias. Pensamos que la asociación calcitonina-difosfonato es beneficiosa para el tratamiento de estos pacientes y lo proponemos como terapia para estos casos. Creemos que la gammagrafía ósea con tecnecio 99 aporta muy poco al diagnóstico y al seguimiento de este grupo de pacientes. Finalmente, creemos que es conveniente, para una mejor comprensión de la etiopatogenia de esta entidad, continuar investigando desde un punto de vista metabólico tal como metabolitos de la vitamina D, paratormona y calcitonina, tratando de relacionar dichos estudios con un análisis celular ultraestructural y bioquímico a nivel óseo. Del desarrollo de tales estudios podría aclararse en un futuro, la génesis de la enfermedad.

Referencias

1. Mc KUSICK, V. and SCOTT, C.I. A nomenclature for constitutional disorders of bone. En: J. Bone Joint Surg. 53A: 978 - 986, 1971
2. MAROTEAUX, P. Nomenclature Internationale des maladies osseuses constitutionnelles. En: Ann. Radiol. 13: 455 - 464, 1970
3. REIFENSTEIN, E.C. Jr. Definitions terminology and classification of Metabolic bone disorders. En: Clin. Orthop. 9: 30 - 42, 1957
4. RUBIN, P. Dynamic classification of bone dysplasias. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1964. p. 15 - 45.
5. VAN BUCHEM, F.S.P.; HADDERS, H.N. and UBENSER. An uncommon familiar systemic disease of the skeleton. Hyperostosis corticalis generalisata familiaris. En: Acta Radiol. (stockh). 44: 109 - 120, 1955
6. WORTH, H.M. and WOLLIN, D.G. Hyperostosis corticalis generalisata congenita. En: J. Can. Assoc. Radiol. 17: 67 - 74, 1966
7. BERNAL VILLEGAS, J. Genética Clínica Simplificada. Catálogo Científico, 1983. p. 27.
8. PAGET, J. On a form of chronic inflammation of bones (osteitis deformans). En: Med. Chir. Trans, 66: 37 - 44, 1877
9. HANSEN, H.G. Sklerosteose, in Handbuchder Kinder heilkunde. New York: Opitz J, Schmid F. Berlin. 6: 351 - 355, 1967
10. BAKER. S.L. and TURNBULL, H.M. Two cases of a hitherto undescribed disease characterized by a gross defect in the collagen of the bone matrix. J. Pathol. Bacteriol. 62: 132 - 134, 1950
11. BAKER, S.L. Fibrogenesis Imperfecta Ossium. En: J. Bone Joint. Surg. 1956; 38B: 378 - 384, 1956
12. FRAME, B. et al. A typical osteomalacia involving the axial skeleton. En: Ann. Int. Med. 55: 632 - 639, 1961
13. LAMY, M.E. Hereditary disorders of bones an overview. In the clinical delineation of birth defects IV: Skeletal dysplasias. Baltimore: Williams and Wilkins, 1969. p. 8 - 13.
14. JORDAIN, L. Cifed by Lebert. Traité des maladies chirurgicales de la bouche. Paris. 1778.
15. LEBERT, H. Traité d'anatomie pathologique. Paris: J.B. Bailliere, 1957. Planches 32 et 33.
16. ARNOLD, J. Acromegalie Pachyacrie oder ostitis Zieglers Beitrage. 10: 1 - 6, 1891
17. ENGELMANN, G. Ein Fall von Osteopathia hyperostotica (Sclerotisans) multiplex infantilis. Fortschr Rontgenstr. 39: 1101 - 1106, 1929
18. RIBBING, S. Hereditary, multiple, disphyseal sclerosis. Acta Radiol. 31: 522 - 336, 1949
19. HALLIDAY, J. A rare caso of Bone dystrophy. En: Brit. J. Surg. 35: 52 - 64, 1950
20. VAN BUCHEM, F.S.P. et al. Hyperostosis corticalis generalisata. Amer. J. Med. 33: 387 - 397, 1962
21. VAN BUCHEM, F.S.P. Hyperostosis corticalis generalisata: Eighth new cases. Acta Med. Scandinavica. 189: 257 - 267, 1971
22. FOSMOE, R.J.; HOLM, R.S. and ROSCOE, C.H. Van Buchem's disease (hyperostosis corticalis generalisata familiaris); A case report. Radiology. 90: 771 - 774, 1968
23. TRUSWELL, A. Osteopetrosis with syndactyly: A morphologic variant of Albers-Shonberg's disease. J. Bone Joint Surg. 40B: 208 - 218, 1958
24. RUSSELL, W.J.; BIZZOZERO, O.J. and ONORI, Y. Idiopathic osteosclerosis. Radiology. 90: 70 - 80, 1968
25. MAROTEAUX, P.; FONTAINE, G. and SCHARFAMAN, W. L'hiperostose corticale generalisée. En: Archives francaise de pédiatrie. 28: 685 - 698, 1971
26. DYSON, D.P. Van Buchem's disease (hyperostosis corticalis generalisata familiares). Brit. N. Oral Surg. 9: 237 - 245, 1972
27. SCOTT, W.C. and GANTBY, T.H.T Hyperostosis corticalis generalisata familiaris. En: Brit. J. Radiology. 47: 503 - 506, 1974
28. OWEN, R.H. Van Buchem's disease (hyperostosis corticalis generalisata). En: Brit. J. Radiology. 45: 126 - 132, 1976
29. EASTMAN, J.R. and BIXLER, D. Generalized cortical hyperostosis (Van Buchem Disease): nosologic considerations. En: Radiology. 125: 297 - 304, 1977
30. GORLIN, R.J.; SPRANGER, J. and KOSZLAKA, M.F. Genetic craniotubular bone dysplasias and hyperostosis: A critical analysis in the clinical delineation of birth defects original article series. New York; Bergsma D., National Foundations, 1969 p. 79 - 95.
31. VAN BUCHEM, F.S.P. Pathogenesis of hyperostosis

- corticals generalisata and calcitonin. Proc. Kon Nederl. Akab. Wet. 72: 243 - 245, 1970
32. SANCHEZ, A.; PEREZ, J.A. y PE A, M. Enfermedades osteocondensantes de patogenia no conocida. En: Acta Médica Colombiana. 5(2): 305 - 323, 1980
 33. EDEIKEN, J. and HODES, P.J. Diagnóstico radiológico de las enfermedades de los huesos. Buenos Aires: Médica Panamericana, 1977. p. 187 - 190.
 34. RASMUSSEN, H. and BORDIER, P. The cellular basis of metabolic bone disease. En: New Eng. J. Med., 289: 25 - 32, 1973
 35. OWEN, M. The origen of bone cells. En: Int. Rev. Cytol. 28: 213 - 238, 1970
 36. OWEN, M. Histogenesis of bone cells. En: Calcif. Tiss. Int. 25: 205 - 207, 1978
 37. OWEN, M. The origin of bone cells in the postnatal organism. Arthritis and Rheym. 23: 1073 - 1078, 1980
 38. Mc KUSICK, V. Mendelian inheritance in man. 4 ed. Baltimore: Johns Hopkins University. 1975; p. 349, 458 - 459, 566.
 39. BEIGHTON, P.; DURR, L. and HAMERSMA, H. The clinical features of sclerosteosis. A review of the manifestations in twenty-five affected individuals. En: Ann. Int. Med. 84: 393 - 397, 1976
 40. SWOBODA, J.W. Hyperostosis corticalis deformans juvenilis. Helv. En: Peadiatr. Act, 13: 292 - 298, 1958
 41. THOMPSON, R.C. Jr. et al. Hereditary hiperphosphatasia: studies of 3 sibilings. En: Am. J. Med. 47: 209 - 219, 1969
 42. SINGLETON, E.B. Progressive diaphyseal dysplasia (Engelman's disease) Radiology 67: 233 - 238, 1956
 43. GIRDANY, B.R. Engelman's Disease: Progressive diaphyseal dysplasia. A non progresive familial form of muscular dystrophy with characteristic bone changes. En: Clin. Orthop. 14: 102 - 109, 1959
 44. NEUHAUSER, E.B.D. et al. Progressive diaphyseal dysplasia. En: Radiology 51: 11 - 14, 1948
 45. KUMAR, B. et al. Progressive diaphyseal dysplasia (Engelman disease): scintigraphic-radiographic-clinical correaltions. Radiology. 140: 87 - 92, 1981
 46. CAFFEY, J. and SILVERMAN, W.A. Infantile cortical hyperostosis: Preliminary report on a new syndrome. Amer. J. Roentg. 54: 1 - 16, 1945
 47. CLEMENT, A.R. and WILLIAM, J.H. The family occurrence of infantile cortical hyperostosis. En: Radiology. 8: 409 - 416, 1963
 48. CAYLER, G. and PETERSON, C.A. Infantile cortical hyperostosis. En: Amer. J. Dis. Child. 91: 119 - 125, 1957
 49. PAJEWSKI, M. and VURE, E. Late manifestations of infantile cortical hyperostosis Caffey's disease Br. J. Radid. 40: 90 - 97, 1967
 50. RASMUSSEN, H. et al. Hormonal control of skeletal homeostasis. Am. J. Med. 56: 774 - 784, 1974
 51. AURBACH, G.D.; MARY, S.J. and SPIEGEL, A.M. Parathyroid hormone, calcitonin and the calciferols In: WILLIAMS, RH. 6 ed. Textbook of Endocrinology. Philadelphia: Saunders, 1981. p. 1013 - 1014.
 52. PREECE, M.A. et al. Studies of vitamin D deficiency in man. En: Q.J. Med. 44: 575 - 580, 1975
 53. GALANTE, L. et al. The regulation of vitamin D metabolism. Nature. 244: 438 - 440, 1973
 54. RIBOUICH, M.L. and DELUCA, H.K. Intestinal calcium transport: Parathyroid hormone and adaptation to dietary calcium. En: Arch. biochem. biophys. 175: 256 - 261, 1976
 55. TRECHSEL, U. et al. Regulation of the metabolism of 25 hydroxyvitamin D₃ in primary cultures of chick kidney cells. En: J. Clin. Invest. 64: 206 - 217, 1979
 56. BORDIER, P. et al. Vitamin D metabolites and bone mineralization in man. En: J. Clin. Endocrin. Metab. 46: 284 - 294, 1978
 57. ORNOY, A. et al. 24, 25 Dihydroxy-vitamin D is a metabolite of vitamin D essential for bone formation. Nature 276: 517 - 519, 1978
 58. METZ, S.A. et al. Selective deficiency of 1,25 dihydroxycholecalciferol: A cause of isolated skeletal resistance to parathyroid hormone. En: N. Engl. J. Med. 297: 1084 - 1090, 1977
 59. RUSSELL, R.G.G. and FLEISCH, H. Pyrophosphate and diphosphonates in skeletal metabolism. Clin. Orthop. Rel. Rex. 108: 241 - 248, 1975
 60. SPRANGER, J.W.; LANGER, L.O. Jr. and WIEDEMANN, H.R. Bone Dysplasias. En: An atlas of constitutional disorders of skeletal developmet. Philadelphia: W.B. Saunders, 1974. p. 331 - 334.

Agradecimientos

Queremos agradecer a los doctores Armando Martínez y Orlando Ardila el haber conseguido que nuestro primer caso pudiera ser estudiado por el doctor Germán C. Steiner, patólogo óseo del Hospital for Joint Diseases-Orthopedic Institute de la ciudad de New York.

Además, queremos expresar nuestra gratitud a los doctores Humberto Espinosa, Fernando Tirado, Alejandro Arias y Jaime Daza, directivos del

I.S.S. de Barranquilla, quienes nos facilitaron la posibilidad de estudiar a nuestros pacientes, como a los doctores Enrique Fals-Borda y Florentino Rey-Matiz en los diversos estudios de laboratorio que se le practicaron a los pacientes. A los doctores Jimmy Cure, Antonio Latorre y Aristides Paz en la interpretación radiológica y a la doctora María Ortiz y al doctor Alberto Jamis en los estudios gammagráficos óseos. Finalmente, a la señora Amparo Penagos de Guerrero por la transcripción mecanográfica del trabajo.