

SERVICIO DE TRAUMATOLOGÍA Y CIRUGÍA ORTOPÉDICA DEL HOSPITAL
UNIVERSITARIO DE VALLADOLID

Prof. Agregado Dr. M. SÁNCHEZ MARTÍN

Hiperfosfatasa crónica idiopática

Estudio de un nuevo caso, tratado con calcitonina sintética de salmón

E. IMAZ CORRES¹, M. SANCHEZ² y J. J. MATEOS OTERO³

RESUMEN

La hiperfosfatasa crónica idiopática es una displasia ósea, progresiva, de transmisión hereditaria. Se presenta en la infancia y afecta, tanto al cráneo como a los huesos tubulares, con deformidades de asiento diafisario e hiperostosis cortical. El cuadro anatomopatológico incluye imágenes óseas inmaduras, poco calcificadas, junto a disposiciones de tipo pagetoide. Analíticamente, existe una importante elevación de los niveles séricos de las fosfatasas alcalinas y de la excreción urinaria de la hidroxiprolina.

Se revisan los casos publicados previamente en la literatura mundial, y se presenta *in extenso* el de un paciente de siete años, tratado con calcitonina sintética de salmón.

Descriptores: Hiperfosfatasa crónica idiopática. Hiperfosfatasa crónica y calcitonina. Calcitonina en la hiperfosfatasa.

SUMMARY

A bibliography study about Hyperfosphatasa is reviewed by the authors. A seven years old boy was treated along six months with salmon calcitonin. The immediate results are analysed.

Key words: Congenital Hyperfosphatasa. Calcitonin in Hyperfosphatasa.

Esta rara displasia ósea suele descubrirse, habitualmente, después del primer año de vida, o al menos, al cabo de varios meses de la vida del lactante. La sintomatología se inicia, casi siempre, con la aparición de dolores y deformidades de los miembros. También son frecuentes las alteraciones de la marcha, que, en los casos severos, impiden que los niños caminen y se mantengan en bipedestación. En ciertos casos, son habituales fracturas patológicas repetidas.

En la exploración, se aprecia la deformi-

dad de los miembros, incurvados, anchos, y con una marcada atrofia muscular. El cráneo es ancho, y puede presentar tumefacciones en su bóveda. Son niños con una inteligencia normal, pero pueden padecer alteraciones visuales o auditivas. El cuadro radiológico es típico, con severa afectación del cráneo y las diáfisis de los huesos largos. Sin embargo, metafisis y epífisis se afectan en menor grado. Los huesos largos tienen un aspecto macizo, incurvados, con gruesas corticales, irregulares, que delimitan una medular estrecha, aunque muchas veces no se distingue con claridad la separación entre cavidad medular y corticales, con un aspec-

1, Jefe de Sección de Traumatología y Ortopedia.

2, Jefe del Servicio de Traumatología y Ortopedia.

3, Servicio de Anatomía Patológica.

to de decalcificación difusa. El tórax puede estar deformado en quilla, con afectación de clavículas y costillas. En el raquis son frecuentes deformidades escolióticas o cifoescolióticas, con menor altura de los cuerpos vertebrales. La calota craneal muestra un diploe ancho, con gruesas corticales, y bóveda de aspecto algodonoso, en la que pueden repartirse irregularmente islotes corticales, densos. El dato analítico más llamativo es la gran elevación de los niveles séricos de las fosfatasas alcalinas, junto al incremento de la excreción urinaria de hidroxiprolina.

En 1956, BAKWIN y EIGER publicaron el primer caso, en una niña de ascendencia portorriqueña, de 7 años y medio. Sus huesos largos aparecían incurvados en la diáfisis, con osteoporosis generalizada. El cráneo grande y las fracturas repetidas, asemejaban el cuadro a una osteogénesis imperfecta, pero de ella, la diferenciaban dos hechos: los huesos largos, que no habían sufrido fracturas, tenían la medular estrecha, y la calota craneal era ancha y densa. Los niveles séricos de las fosfatasas alcalinas, estaban elevados. El primer nombre que recibió este raro cuadro, fue el de fragilidad ósea con macrocráneo. CHOREMIS (8) en 1958, presentó el caso de un niño griego de 11 años, y los describió como enfermedad juvenil de Paget. También en 1958, SWOBODA (23) relató dos casos, en los que había un llamativo paralelismo con la enfermedad de Paget de los adultos, y denominó el cuadro como *hyperostosis corticalis deformans juvenilis*. En 1961, CAFFEY (6) reúne cuatro casos bajo la denominación que haría fortuna: hiperfosfatasa crónica idiopática o familiar. En 1962, MARSHALL (17) designaba el proceso como osteopatía crónica progresiva con hiperfosfatasa. De nuevo BAKWIN (2) en 1964 publicó *in extenso* el caso que había sido objeto de un breve relato en 1956, y aportaba el caso de una hermana de la primera paciente. En esta ocasión utilizó un nuevo término en su nomenclatura: osteoectasia familiar con macrocráneo. FAN-

CONI (14), en 1964 presentó el caso de un niño brasileño, y propuso la denominación de *osteochalasia desmialis familiaris*. En 1966, STEMMERMANN (22) empleó el nombre de osteoectasia familiar, en un estudio histoquímico e histológico de los casos de BAKWIN (2). En 1968, EYRING (13) publica dos nuevos casos, y utiliza el término de hiperfosfatasa congénita. Nuevamente se presentan otros tres casos, por THOMPSON (24) en 1969, nombrándolos como hiperfosfatasa hereditaria. CAFFEY (5) en 1973 revisa siete casos bajo el título de hiperfosfatasa familiar crónica, con ateliosis e hipermetabolismo de los huesos de origen membranoso en crecimiento. Finalmente, en 1976 HORWITH (15) resume los términos anteriores como displasia ósea hereditaria con hiperfosfatasa. Sin embargo, entre las diferentes sinonimias, guarda mayor vigencia la que acuñó CAFFEY (6): *Hiperfosfatasa crónica idiopática*.

Hasta el momento, se han publicado 24 casos en la literatura mundial, pues no pueden incluirse entre ellos los siete casos de VAN BUCHEM (25), que corresponderían a una hiperostosis cortical generalizada en adultos. Sin embargo, cabría considerar en esta relación, el caso de un niño de 3 años, publicado por WAGNER y SOLOMON en 1969 como hiperostosis cortical infantil o síndrome de Roske de Toni-Caffey, pues el niño presentaba una elevación importante de las fosfatasas alcalinas, y por su edad y cuadro clínico, correspondería mejor a una hiperfosfatasa crónica idiopática. CAFFEY (5) lo recogió en su publicación de 1973.

Además de este caso, hay otros 23 que se reparten de la siguiente forma: dos de BAKWIN (2), uno de CHOREMIS (8), dos de SWOBODA (23), dos de CAFFEY (5), uno de MARSHALL (17), uno de FANCONI (14), dos de EYRING (13), tres de THOMPSON (24), uno de Mc NULTY (19), uno de DESAI (9), uno de WOODHOUSE (26) uno de DUILLO (12), dos de HORWITH (15), uno de ORTEGA (20), y dos de BLANCO (4).

En la literatura nacional, aparece el caso de un niño de 8 años, publicado por ORTEGA y cols. (20), en 1976.

El paciente más joven era una niña de dos meses, cuya sintomatología se inició en la segunda semana de vida, y que publicó BLANCO (4). El paciente de más edad, un adulto de 32 años, fue publicado por MC. NULTY (19), y había sido controlado periódicamente desde su infancia.

La enfermedad no parece afectar el pronóstico vital de los pacientes y, si bien se registran en la literatura tres casos de muerte, ésta se debió a procesos asociados. Los tres casos corresponden a la publicación de CAFFEY (5): uno, era un niño de 3 años y medio, que murió por una meningitis purulenta, secundaria al drenaje ventricular de una hidrocefalia. El caso de WAGNER y SOLOMON, diagnosticado de hiperostosis cortical infantil, falleció de una infección respiratoria. Finalmente, el tercer caso ocurrió en un niño de origen yugoslavo, que presentaba un pseudo-xantoma elástico, asociado a la hiperfosfatasa, falleciendo a los 17 años. Su examen necrópsico, realizado por MITSUDO (18), reveló los hallazgos típicos del proceso, en retina, piel y arterias.

No se conoce la etiología de la hiperfosfatasa crónica idiopática, pero es indudable la influencia familiar, hereditaria, posiblemente con carácter autosómico-recesivo. La enfermedad se ha descrito, al menos, en cinco grupos familiares, afectando a varios hermanos (2, 4, 13, 23, 24), y en dos publicaciones (13, 24), afectaba a hermanos de distinto sexo. También se ha mencionado la consanguinidad entre los antecedentes familiares (9, 20, 23). Los padres era siempre normales, salvo en un caso, en el que la madre presentaba una ligera afectación, que la asemejaba al proceso de sus hijos con hiperfosfatasa (2).

La fisiopatología parece basarse en un bloqueo de la maduración del hueso de procedencia membranosa, consistente en la presencia de zonas en las que persiste un hueso

inmaduro, fibroso y poco calcificado, que alternan con otras, próximas a niveles periósticos, en las que se sucede una rápida aposición de hueso estructurado, maduro y laminar. Los procesos de reabsorción y neoformación de hueso, están muy acelerados, y la aposición determinará un incremento de la actividad osteoblástica, y por lo tanto, una elevación de los valores de la fosfatasa alcalina en el suero. La rápida y aumentada destrucción del colágeno, elevará la excreción urinaria de la hidroxiprolina. La alternancia de zonas óseas normales, junto a otras de aspecto poroso, asemejará, en alguna manera, el cuadro histológico, al mosaico de aspecto pagetoide.

El diagnóstico diferencial de esta displasia ósea, deberá hacerse con los siguientes procesos:

– Enfermedad de Paget: son parecidos sus aspectos clínicos, bioquímicos y radiológicos. Incluso ciertas imágenes pagetoides, se describen en algunos pacientes con hiperfosfatasa. La enfermedad de Paget suele ser más propia de adultos, y rara vez es generalizada y simétrica.

– Hiperostosis cortical infantil (Síndrome de Roske-de Toni-Caffey): su presentación es más precoz, y a veces, se manifiesta ya en el nacimiento. Tiende a la curación espontánea durante el primer año de vida. Afecta característicamente a la mandíbula y clavículas, pero no está engrosada la calota craneal.

– Hiperostosis cortical generalizada (Enfermedad de Van Buchem): es propia de adultos. Los huesos largos no suelen incurvarse, pero tal vez estos casos pudieran corresponder a hiperfosfatasis infantiles, poco acusadas, asintomáticas, que pasaron desapercibidas.

– Displasia diafisaria progresiva (Enfermedad de Camurati-Engelmann): es una displasia uniformemente condensante, que afecta fundamentalmente las zonas medias de las diáfisis. Respeta pelvis, costillas y omoplatos y rara vez afecta el cráneo.

- Osteogénesis imperfecta de tipo tardío (Enfermedad de Lobstein): son características las fracturas repetidas y las incurvaciones óseas. Las fosfatasas alcalinas pueden elevarse tras fracturas recientes, pero el cráneo tiene corticales papiráceas, y las cavidades medulares de los huesos largos están ensanchadas.

- Osteítis fibro-quística generalizada: puede afectar al esqueleto con una intensa osteoporosis. Es definitivo el estudio de la función paratiroidea. El llamado raquitismo renal, con hiperparatiroidismo secundario, se descartará con el estudio de la química hemática.

- Displasia fibrosa poliostótica (Enfermedad de Jaffe-Lichtenstein): suele centrarse, sobre todo, en las regiones metafisarias, con corticales finas. La afección suele ser unilateral, y, como en el síndrome de Albright, puede asociarse con la pubertad precoz, en el sexo femenino.

- Osteopatías de las hemopatías (leucosis, reticulosis, anemias hemolíticas constitucionales...). Fundamentalmente en la *thalase-*

mia major o anemia de Cooley, se producen osteoporosis alternantes con hiperostosis. Sin embargo, la calota craneal, gruesa, tiene un aspecto típico en la cortical externa (cráneo en cepillo). Los exámenes hemáticos suelen dar el diagnóstico definitivo.

- Numerosas osteopatías de lactantes y niños pequeños, pueden englobarse en un apartado último: raquitismo, lúes congénita, displasia metafisaria, escorbuto, hipervitaminosis A, melorreostosis, osteopoiquilia, hipofosfatasemia, osteomalacia juvenil idiomática, fluorosis, osteomielitis e incluso sarcomas osteogénicos, pueden, bajo determinadas circunstancias, confundir sus cuadros con el que nos ocupa. Pero la anamnesis, la clínica, la radiología y las investigaciones bioquímicas, genéticas e histopatológicas, las diferenciarán.

En el *tratamiento* de la enfermedad se han utilizado procedimientos quirúrgicos e incruentos. Entre los primeros, hay que citar las osteotomías correctoras de las deformidades óseas (2, 13), estapedectomías frente a la hipoacusia (24). El drenaje quirúrgico de la hidrocefalia asociada en uno de los ca-

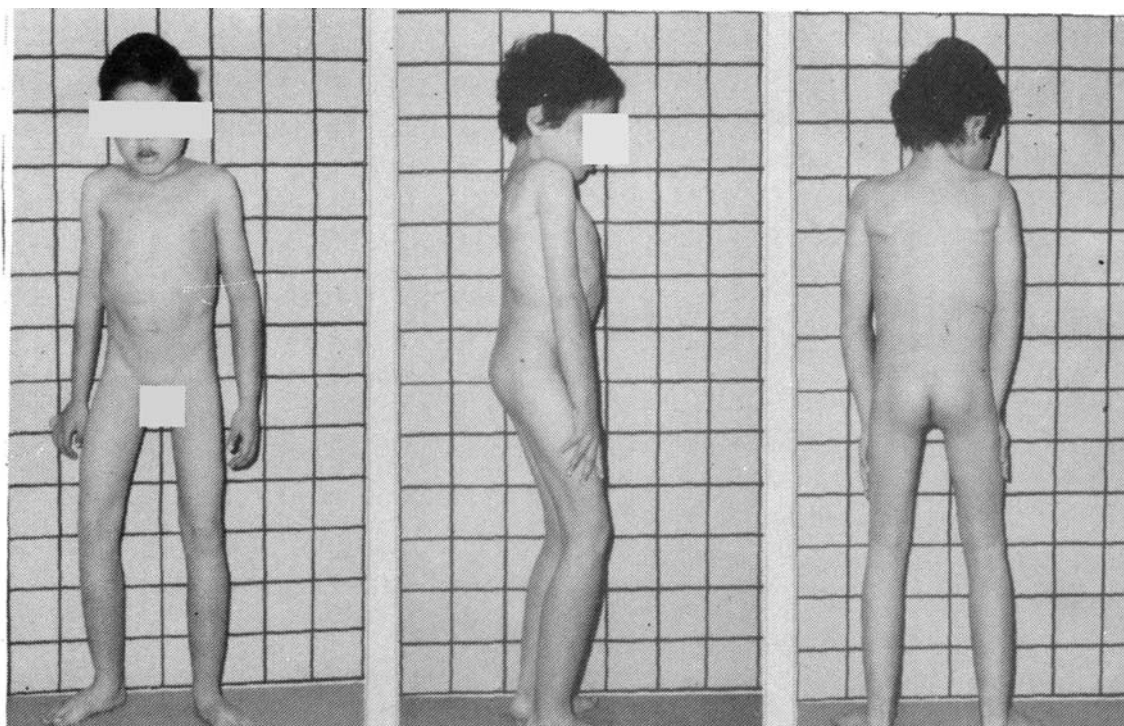


FIG. 1.- Visión del paciente, de frente, de lado, de espalda

sos de CAFFEY (5), produjo una complicación séptica mortal.

También se han utilizado diferentes productos medicamentosos: ácido acetil-salicílico (13), vitamina D y parathormona (4, 13, 23), ACTH (12), corticoides (4, 5, 13, 14, 17, 20, 23), fluoruro sódico (13). Algún autor ha recomendado el empleo de antibióticos citostáticos, como la mitramicina (7). Finalmente se han publicado buenos resultados, utilizando calcitonina humana (10, 11, 15, 26) y porcina (4). La calcitonina sintética de salmón ha demostrado una menor incidencia de efectos secundarios (3), y tiene la misma eficacia que las calcitoninas humana y porcina, empleada a menores dosis. Por ambas razones, se ha preferido la calcitonina sintética de salmón, en el caso que presentamos.

Caso clínico.— Es un niño varón, de 7 años y medio, nacido en Managua (Nicaragua), el 19-2-1972. Es hijo de padre español y madre nicaragüense. Es el primer hijo de una serie de tres, y tanto sus padres como sus hermanos, no padecen alteraciones esqueléticas. El parto se realizó con fórceps. Nace con una estenosis hipertrófica de píloro, de la que se le intervino quirúrgicamente a la edad de 10 días. La piloroplastia que se le practicó, fue ineficaz, debiendo ser reintervenido al cabo de un mes.

El niño se desarrolla normalmente durante el primer año de vida, con retraso para sentarse. Se mantiene sentado a los diez meses, e inicia la marcha a los doce meses, con grandes dificultades. Caminaba a pasos cortos, con balanceo de la pelvis y con las extremidades inferiores en rotación externa. El niño sufría caídas frecuentes, «en bloque».

El cráneo era voluminoso, y sus miembros se deformaban progresivamente, incurvándose y adquiriendo un aspecto poco grácil, cilíndrico. Hasta los cuatro años el niño sigue de igual forma, caminando con dificultad, y no pudiendo correr ni saltar. Aquejaba dolores difusos, y seguía un tratamiento ininterrumpido con ácido acetil-salicílico. A la edad de cinco años, en Managua, se le realizó una biopsia cutánea y muscular, ante la sospecha de una posible miopatía. El estudio histopatológico descartó la afección. En un completo estudio analítico, se descubrió una elevación anormal de las fosfatasas alcalinas en el suero sanguíneo. Prosiguió el tratamiento analgésico inespecífico.

Vimos por primera vez al niño, en septiembre de 1979, tras el traslado de su familia a España, para fijar en Valladolid su residencia definitiva. El niño presentaba dolores continuos, mostrando dificultad para caminar.

El niño muestra una inteligencia normal, y camina con balanceo, con pasos muy cortos, y con sus extremidades inferiores en rotación externa. Era un muchacho introvertido, huraño y fácilmente irritable. Refería dolores difusos en sus extremidades inferiores. Tenía una talla de 122 cm y un peso de 26 kilos, de acuerdo con su edad cronológica de siete años y medio. Sin embargo, su edad esquelética está algo retrasada, y corresponde a un niño de seis años y medio. La cabeza es ancha, con un perímetro cefálico de 52 cm, con nariz ancha en su raíz, y boca entreabierta, con macroglosia (fig. 1). No se palpaban protuberancias craneales anormales. La dentadura mostraba numerosas caries. No se apreciaban alteraciones en el paladar. El cuello, corto, mostraba una ligera limitación en su flexo-extensión.

El tórax estaba deformado en quilla, con saliente esternal anterior. El perímetro torácico era

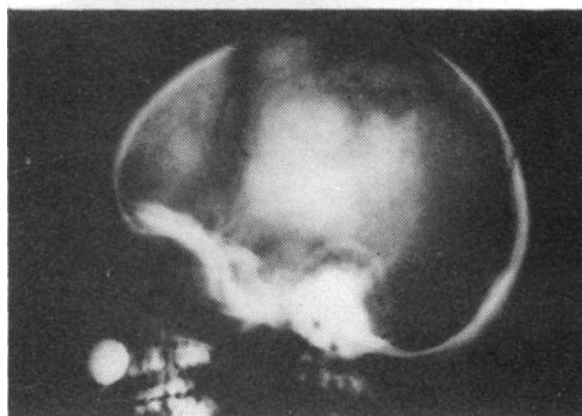


FIG. 2.— Radiografías del cráneo. Base ancha y bóveda densa, con diploé espeso.

de 61 cm. Hay una ligera escoliosis dorsolumbar derecha. El abdomen mostraba una cicatriz transversal en epigastrio e hipocondrio derecho. Los genitales externos eran de aspecto normal. Las extremidades inferiores tenían la piel fina, con circulación superficial visible, y evidente atrofia muscular, palpándose los elementos óseos anchos y duros, en brazos y antebrazos. Existía una contractura de ambos codos, en flexión de 20°. Las manos tenían los dedos engrosados salvo a nivel de las falanges distales. La pelvis era de pequeño tamaño respecto al tronco, estrecha, y con masas glúteas poco desarrolladas. Las extremidades inferiores evidenciaban una curvatura externa y anterior de los muslos, igualmente con piel muy fina, que transparenta la red vascular subcutánea, y con una musculatura atrofica, que ve limitado su espacio por el ensanchamiento de los huesos largos de muslos y piernas. Las caderas presentaban una contractura en flexión de 15° y en rotación externa de 25°. Las rotaciones estaban limitadas. Las rodillas tenían una contractura en flexión de 20°. Los pies eran de apariencia normal.

Estudio radiológico:

-Cráneo (fig. 2): no existía diferenciación entre las dos corticales de la calota, con diploe ancho, de aspecto compacto, denso, más grueso en la región occipital (1'3 cm). Son bien visibles las suturas. En conjunto, la bóveda muestra zonas de as-



FIG. 3.- Radiografía AP de pelvis. Corticales densas y protusión acetabular.

pecto difuminado, algodonoso y denso. La base del cráneo estaba muy engrosada, con hueso compacto. La mandíbula era gruesa y ancha, con prociencia de los incisivos.

-Tórax: las clavículas, anchas, con densidad cortical. Los omoplatos tenían aspecto osteoporótico. Las costillas eran muy anchas, pero con corticales delgadas, y trama ósea poco manifiesta.

-Raquis: mostraba una osteoporosis generalizada, con estriaciones verticales en los cuerpos vertebrales. Disminución de la cifosis dorsal y una ligera escoliosis dorso-lumbar derecha, de unos 12°.

-Pelvis (fig. 3): era estrecha, con persistencia de gruesas corticales de aspecto compacto. Eran visibles los cartílagos isquio-pubianos e ilioisquiáticos. Había una protusión acetabular bilateral.

Extremidades superiores: afectación generalizada de todos los huesos largos. No estaban afectadas las falanges distales de los dedos. Las epífisis humerales aparecían poco alteradas, si bien con un aspecto decalcificado (fig. 4). Ambas escápulas mostraban acromion y coracoides ensanchados, con trabeculación y estriaciones gruesas, en su cuerpo.

Las diáfisis humerales se veían anchas, con cortical interna gruesa. En la región supracondílea eran visibles islotes de compacta. En las metáfisis proximales, era poco apreciable la diferencia entre cortical y medular, con apariencia de mineralización deficitaria. Cúbito y radio se veían profundamente alterados, de forma bilateral y simétrica, con diáfisis anchas, fusiformes, de corticales engrosadas de manera irregular, que obliteran parcialmente las cavidades medulares, fundamentalmente, a nivel cubital (fig. 5). Los cartílagos de crecimiento eran visibles.

Los huesos tubulares de las manos estaban afectados en su totalidad, con excepción de las falanges distales. Metacarpianos y falanges proximales e intermedias, eran cortos y gruesos, con alternancia de zonas densas y poróticas, a nivel de las corticales.

Extremidades inferiores: existía una alteración generalizada en todos los huesos tubulares. Tenía una protusión acetabular y *coxa valga* bilateral, con epífisis cortas y anchas, de apariencia porótica. Los cartílagos de crecimiento permanecían sin fusionarse. Los fémures (fig. 6), eran anchos, con marcada convexidad anterior y externa, en su mitad inferior. Los segmentos diafisarios son muy anchos, en toda su longitud. Las corticales eran muy gruesas, con densidad neta, sobre todo, en las caras internas y posteriores, en las regiones próximas a las concavidades.

La cavidad medular, estrecha en la mitad superior, era de mayor densidad que la habitual. Las metáfisis inferiores, muy anchas, decalcificadas, eran de corticales delgadas. Las piernas (fig. 7), tenían tibias y peronés muy anchos, de aspecto cilíndrico, presentando curvas de convexidad anterior. Las corticales eran compactas, gruesas, y estrechaban las cavidades medulares de forma irregular. Las corticales posteriores eran más gruesas. Las metáfisis eran anchas y osteoporóticas, sin distinción clara entre corticales y medulares. Las rodillas (fig. 8), mostraban unas epífisis de poca altura, ensanchadas y osteoporóticas. Los huesos cortos de los pies, mostraban estriaciones y finas trabéculas. Los metatarsianos eran anchos, con corticales gruesas y medulares delgadas. Las falanges estaban discretamente afectadas.

- Las radiografías de los agujeros ópticos, no mostraban alteraciones.
- Las radiografías de vías aéreas superiores demostraron una hipertrofia adenoidea.
- Scintigrafía ósea: demostraba los engrosamientos corticales, pero sin hipercaptaciones localizadas.

Estudio bioquímico: se realizaron análisis completos de sangre y orina. Todas las determinaciones eran normales, con excepción de los valores de las fosfatasas alcalinas en el suero sanguíneo, y de la excreción urinaria de la hidroxiprolina. Así, se obtuvieron valores de 265 u/l. para las fosfatasas alcalinas (Normal hasta 35 u/l). Las determinaciones de calcio y fósforo séricos, eran normales (9'2 mg por 100 y 4'3 mg por 100, respectivamente). En orina, los valores de calcio eran de 18'8 mg por 100 y los de fósforo, 123 mg por 100, ambos datos, normales. La excreción urinaria de hidroxiprolina, en 24 horas, era de 156'3 mg. (Normal 25-80 mg.)

Anatomía patológica: tras su ingreso en el Servicio de Ortopedia del Hospital Universitario de Valladolid, el 17-12-1979, se le practicó bajo anestesia general, una biopsia ósea y muscular. Se tomaron muestras independientes de cresta ilíaca y tibia izquierda, en su zona media diafisaria, mediante abordaje quirúrgico. El fragmento obtenido de la tibia es de consistencia compacta, en tanto que la cresta ilíaca era menos resistente. La cresta ilíaca sangra abundantemente, por lo que, en el momento del cierre, se emplea una lámina de esponjostán y un drenaje aspirativo. También se toma un fragmento de músculo de la zona glútea.

Se analizaron las preparaciones con microscopía convencional.

El informe histopatológico, repartía el material remitido, en los siguientes apartados: corteza tibial, esponjosa tibial, cresta ilíaca cortical y es-

ponjosa, cresta ilíaca cortical, cresta ilíaca esponjosa, y fragmentos de tejido muscular. Se distinguían pues, cinco diferentes análisis. Macroscópicamente, no se apreciaban alteraciones ni en los fragmentos óseos ni musculares. Los elementos óseos se sometieron a decalcificación durante 24 horas, fijándolos en formol al 10 por 100, incluyéndolos en parafina y realizándose las técnicas de: hematoxilina-eosina, Pas, reticulina, Van Gieson y Masson.

Microscópicamente, el estudio óptico de las diferentes biopsias, presentó las características siguientes:

- A nivel de la cortical, tanto de la tibia, como de la cresta ilíaca, se observaba un tejido óseo haversiano, caracterizado por la disminución del calibre de las luces centrales (fig. 9), con numerosas líneas de aposición, que dan una imagen en «mosaico». Las células observadas, corresponden a abundantes osteoblastos, que se disponen en hilera. Se veían pocos osteoclastos. Llamaba la atención, el ver zonas óseas constituidas por un tejido conectivo, muy rico en vasos (fig. 10), y en el que quedaban englobadas células de aspecto fusiforme. Estas zonas se teñían intensamente con el método de Van Gieson, y con el de Masson. Las líneas de aposición se veían, sobre todo, en los niveles subperiósticos. Finalmente, en otros campos, el hueso perdía su estructura haversiana, observándose laminillas óseas con distintas orientaciones espaciales, quedando los osteocitos maduros, incluidos en ellas (fig. 11).

- El tejido medular de las biopsias tibial y de la

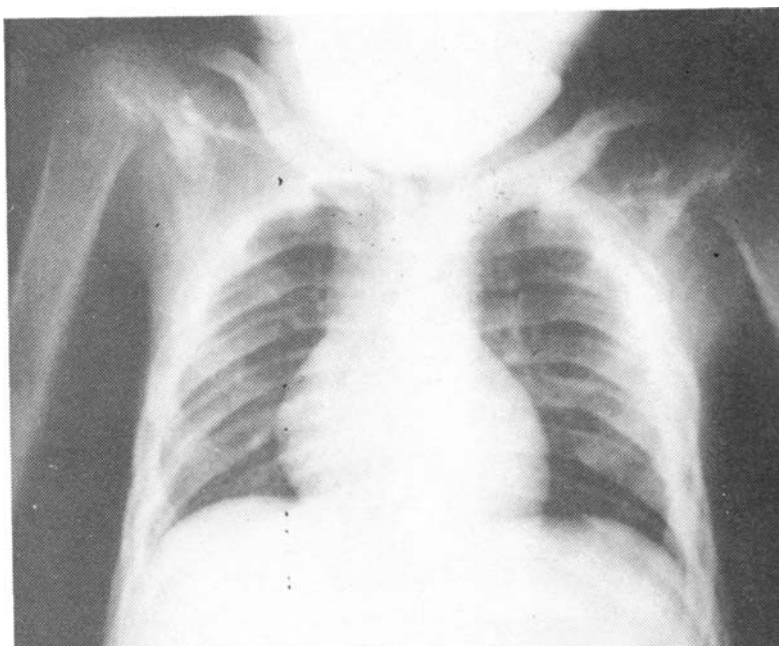


FIG. 4.- Radiografía del tórax que muestra las alteraciones de clavículas, costillas, escápulas y porción proximal de los húmeros.

cresta ilíaca, tenía una gran cantidad de tejido conectivo, pobre en células, y con algún osteoclasto disperso.

– Las imágenes histológicas del músculo esquelético, eran normales.

Como resumen, puede concluirse, que el tejido óseo se agrupa en tres campos bien distintos: a) Disposición pagetoide, con aspecto de mosaico. b) Zona fibroso-vascular de carácter inmaduro. c) Zona intermedia entre el hueso haversiano y el inmaduro, con laminillas que se disponen de forma desordenada.

El tratamiento se inició en febrero de 1980, utilizando la calcitonina sintética de salmón. Se realizaron pautas de tratamiento de dos meses, con descansos intercalados de otros dos meses. La primera semana se inició el tratamiento con inyecciones intramusculares, diarias, de 20 unidades de calcitonina de salmón. Posteriormente, y hasta completar el primer mes de tratamiento, se administraron inyecciones subcutáneas, de 40 unidades de calcitonina, cada día. Se asociaba la



FIG. 5.– Radiografía AP de la extremidad superior derecha: corticales densas, irregulares, y obliterando, en parte, las cavidades medulares. Se ve un islote de cortical, en la parte interna de la región supracondílea del húmero.



FIG. 6.– Radiografía anteroposterior de ambos fémures, con alteraciones generalizadas de diáfisis, metáfisis, y en menor proporción, de las epífisis.

ingesta diaria de 1 gr de gluconato cálcico, en dos comprimidos efervescentes de 500 mg. Después, a partir del primer mes, descansó otro mes, pasado el cual, se reemprendió el tratamiento, alternando pausas de dos meses, tres pautas bimensuales, a razón de 25 unidades diarias de calcitonina de salmón, por vía subcutánea, hasta completar el año de tratamiento. Continuaba la ingesta diaria de 1 gr de calcio, en forma de gluconato cálcico.

Resultados

En el orden clínico, resultó llamativa, al cabo del primer mes de tratamiento, la desaparición completa de la sintomatología dolorosa, y el comienzo de un cambio importante en el carácter del niño. Su familia observó que el paciente se tornaba extrovertido, alegre y hablador. Al cabo de cuatro meses, el niño caminaba más de prisa, siendo capaz de subir las escaleras sin ayuda. Los codos realizan una extensión completa.

Al final de los primeros seis meses de tratamiento, y a finales del primer año, se repitió el estudio radiológico. Se demostró una mejoría, que, si no tan espectacular como la clínica, sí se objetivan algunas modificaciones, sobre todo, en el cráneo y huesos largos:

– Cráneo: hay un visible adelgazamiento del córtex, en las regiones parietal y occipital. Siguen sin diferenciarse las tablas del díploe.

– Extremidades (fig. 12):

a) Extremidades superiores: en el húmero derecho, ha desaparecido, casi por completo, el islote cortical de su metáfisis distal. Las corticales son más rectilíneas y regulares, diferenciándose mejor de la medular. El radio derecho ha ensanchado su cavidad medular, y las corticales son más finas. En húmero y radio izquierdos, se aprecian iguales modificaciones, con adelgazamiento de las corticales internas.

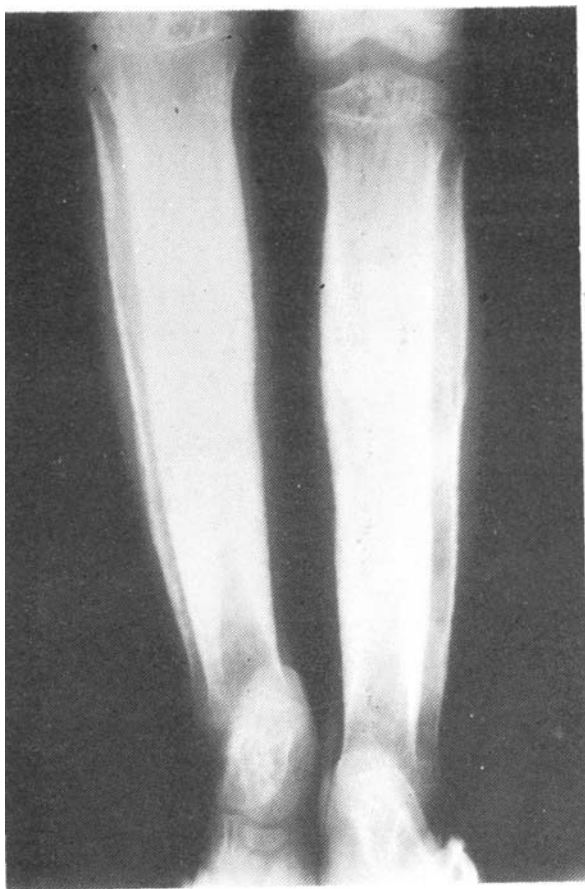


FIG. 7.— Radiografía AP de ambas tibias, con epífisis de poca altura, y diáfisis anchas, sin clara distinción cortical-medular. Los peronés, se afectan igualmente.

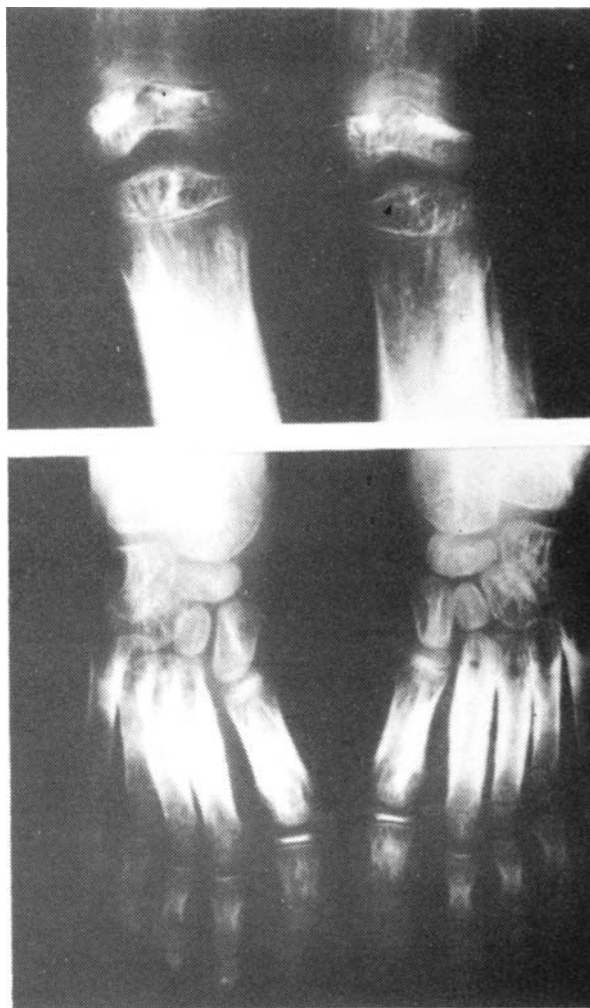


FIG. 8.— Radiografías AP de rodillas y pies.

b) Extremidades inferiores: las modificaciones más notables asientan en los fémures, con diáfisis menos anchas, lo mismo que las metáfisis, y un aspecto general menos compacto, más algodónoso y difuminado. En los tercios medio y superior, la cavidad medular se diferencia mejor de las corticales. Las tibiales tienen, también, las diáfisis más estrechas.

Se repitieron determinaciones analíticas al terminar los meses de tratamiento primero, tercero, noveno y duodécimo:

Marzo 1980	Fosfatasas alcalinas (170 u/l)
		Hidroxi-prolinuria (159 mg/24 h)
Mayo 1980	Fosfatasas alcalinas (240 u/l)
		Hidroxi-prolinuria (360 mg/24 h)
Noviembre 1980	...	Fosfatasas alcalinas (233 u/l)
		Hidroxi-prolinuria (1.560 mg/24 h)
Marzo 1981	Fosfatasas alcalinas (260 u/l)
		Hidroxi-prolinuria (2.500 mg/24 h)

Como puede apreciarse, al cabo de un mes de tratamiento, los valores de las fosfatasas alcalinas descienden, pero progresivamente, recuperan las cotas de partida. La excreción urinaria de hidroxiprolina continúa ascendiendo, sin relación con los valores de las fosfatasas alcalinas, y tal vez, éste pueda ser un indicador de la eficacia del tratamiento, al aumentar la reabsorción ósea.

Discusión

El caso que presentamos, de un niño de 7 años y medio, se asemeja en sus características, a los publicados anteriormente (2, 5, 8, 11, 18, 19, 26), ya que en todos ellos existían engrosamientos importantes de las corticales de los huesos largos, fundamentalmente en el lado de las concavidades de las incurvaciones, siendo más delgadas las de las convexidades. Otros casos, por el contrario, muestran un aspecto porótico generalizado en su esqueleto, sin distinción entre corticales y cavidades medulares, con intensa radiotransparencia como consecuencia del defecto de mineralización (4, 9, 12, 13,

14, 17, 20, 23, 24). Los signos clínicos pueden ser variables, con la presencia de numerosas y repetidas fracturas espontáneas, patológicas, o frente a traumatismos banales (2, 11, 13, 14, 15, 20, 23, 26), o con las severas afectaciones que impiden la deambulación (5, 9, 12, 13, 18, 24). Se han descrito también alteraciones visuales (2, 5, 24), hipoacusias y, en ocasiones, sorderas bilaterales (2, 5, 12, 13, 16, 20, 24), fiebre (2, 23), hipertensión arterial que, a veces, está desencadenada por tratamientos con corticoides (5, 17, 18, 24), alteraciones dentarias con caída prematura de los dientes, caries y alteraciones de la lámina dura (2, 13, 17, 22), que también presentaba nuestro paciente.

En algunos casos, había anemias hipocrómicas (2, 12, 13, 23, 24), paladar ojival (9), hidrocefalia (5), quistes y tumoraciones óseas (2, 5, 14, 22, 23), síndromes de malabsorción (12), y hasta la asociación con un pseudo-xantoma elástico (5, 18). Nuestro enfermo presentaba una estenosis hipertrófica de píloro, en el momento del nacimiento.

Es común a todos los casos publicados, la elevación de las fosfatasas alcalinas, si bien, en dos casos, el aumento era moderado

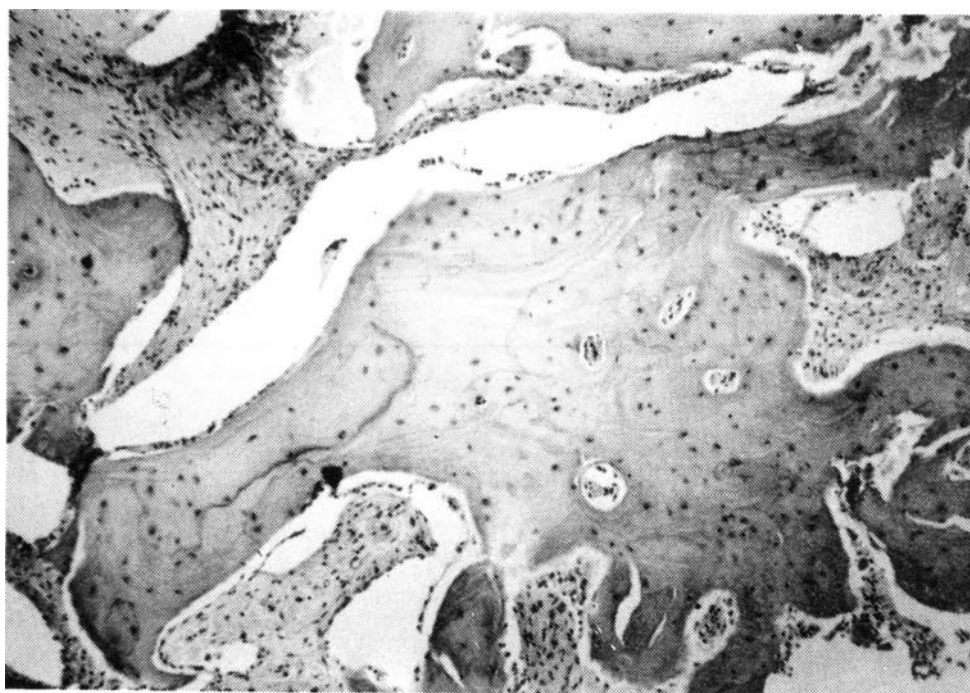


FIG. 9.- Imagen microscópica: (H. E. 16 x). Osteonas con disposición en mosaico.

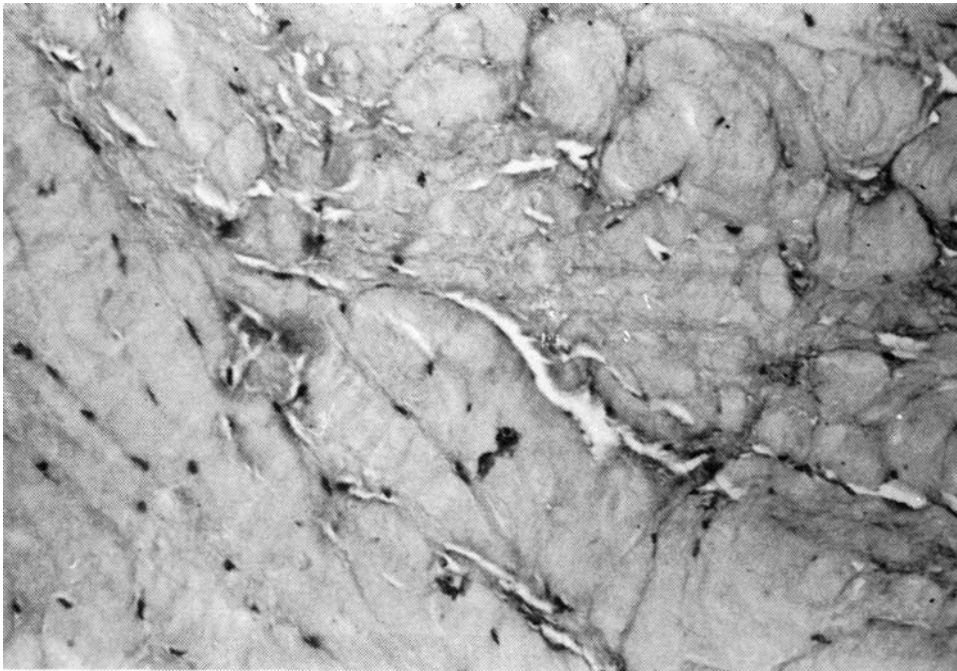


FIG. 10.— Imagen microscópica: (Van Gieson 25 x). Tejido óseo poco calcificado, con predominio de tejido fibroso que engloba células fusiformes.

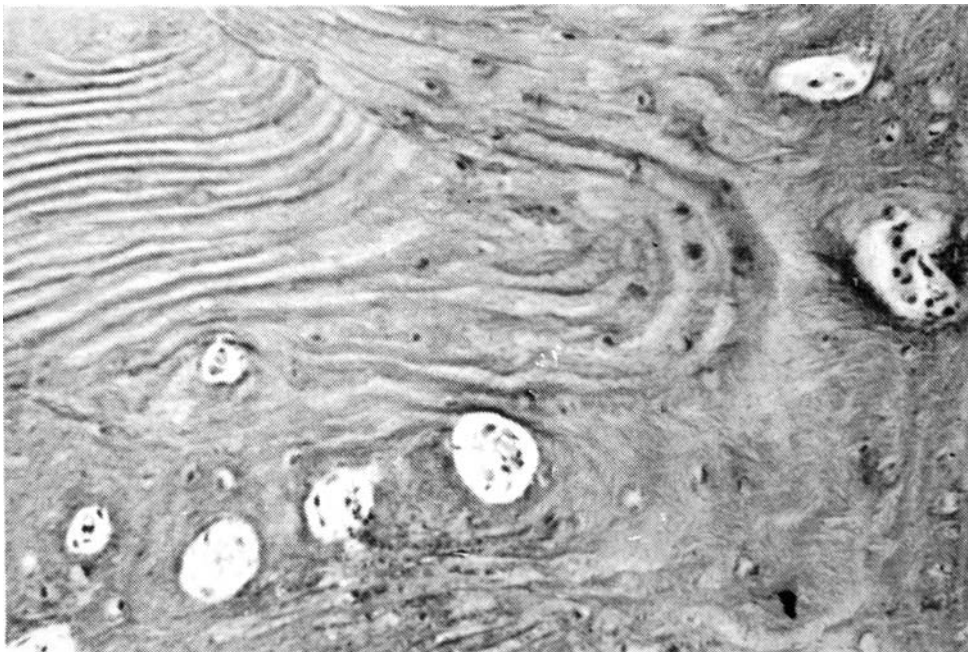


FIG. 11.— Imagen microscópica: (Van Gieson 25 x). Zona intermedia constituida por laminitas óseas con orientación espacial desordenada.

(2, 23). Hemos observado, al igual que DESAI (9), la normalidad de las falanges distales de los dedos.

Las descripciones histopatológicas, no son siempre coincidentes. Algunos autores señalan la presencia de imágenes en mosaico (4, 8, 14, 17, 18), mientras que otros (1, 12, 20, 21), no las observan. En la presentación de nuestro paciente, ya hemos relatado cómo es compatible la coexistencia de imágenes pagetoides, junto con otras de hueso inmaduro, fibroso, y con canales haversianos obliterados parcialmente.

Los resultados del tratamiento con la calcitonina de salmón, son semejantes a los publicados (4, 24, 26), empleando otras clases de calcitonina. No han podido realizarse estudios histopatológicos sobre biopsias repetidas, como en la publicación de THOMPSON (24). La respuesta bioquímica, como en anteriores publicaciones (11, 26), no muestra modificaciones importantes. Es conocido, a la vista de diversas investigaciones, que la calcitonina actúa inhibiendo la acción de los

osteoclastos, disminuyendo la reabsorción ósea, (1, 21) y, por ello se explica un rápido y mantenido descenso de las fosfatasas alcalinas séricas y de la hidroxiprolinuria. Sin embargo, al igual que DOYLE (11), podríamos avanzar la idea de que, frente a la hiperfosfatasa crónica idiopática, la calcitonina actuaría de forma opuesta al patrón clásico, pues detendría o disminuiría la aposición subperióstica de hueso, permitiendo una reabsorción ósea más rápida. Esta acción explica la importante y mantenida elevación de los valores de la excreción urinaria de hidroxiprolina. También podría deberse este aumento en la hidroxiprolinuria a una mayor destrucción de colágena, por posible disminución del tejido fibroso, pero esta hipótesis debería confirmarse por una nueva biopsia ósea.

BIBLIOGRAFIA

1. AVIOLI, L. V. y M. KRANE, S. (1978): *Metabolic Bone Disease*. Volume II. Academic Press. New York-San Francisco-London.
2. BAKWIN, H. y GOLDEN, A., and FOX, S. (1964): Familial osteoectasia with macrocranium. *American Journal of Roentgenology*, 91, 609-617.
3. BASTIAN, J. W., ALDRED, J. P., LESH, J. B. y KLESZYNSKI, R. R. (1973): Clinical experience in Paget's disease with porcine and salmon calcitonin. *International Symposium La Maladie de Paget, Le Mas D'Artigny, St. Paul de Vence, June 20-23*.
4. BLANCO, O., STIVEL, M., MAUTALEN, C. and SCHAJOWICZ, F. (1977): Familial Idiopathic Hyperphosphatasia. A study of two young siblings treated with porcine calcitonin. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. Vol 59-B, 4, 421-427.
5. CAFFEY, J. (1973): Familial hyperphosphatasemia with ateliosis and hypermetabolism of growing membranous bone; review of the clinical, radiographic and chemical features. *Progress in Pediatric Radiology*, 4, 438-467.
6. CAFFEY, J. (1977): *Diagnóstico radiológico en Pediatría*. Salvat Editores. Barcelona. Versión española de la 6.ª edición original norteamericana de la obra.
7. CHIN, J. K. V. (1974): Congenital hyperphosphatasia. *J. Singap. Paed. Soc.* 16, 1, 64-69.

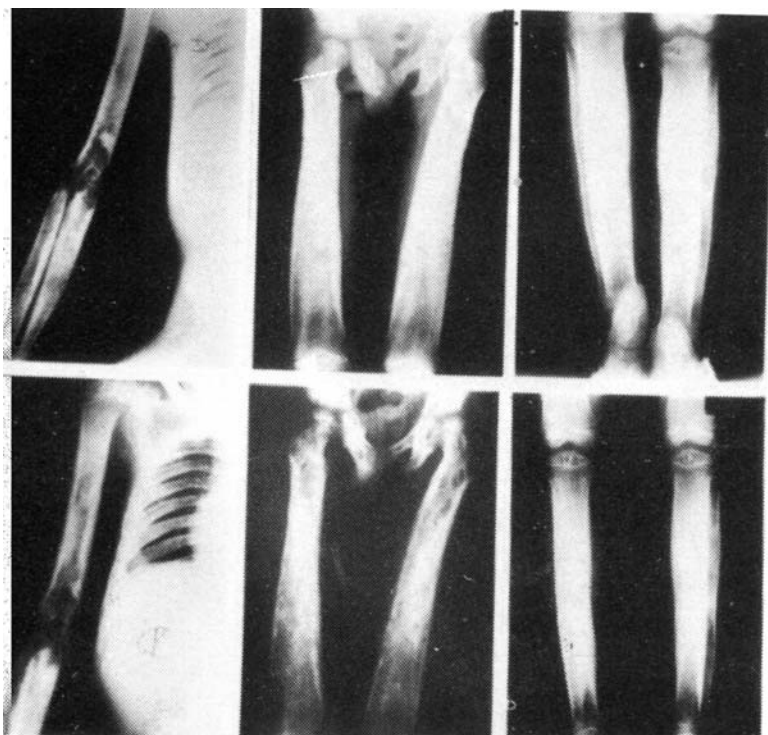


FIG. 12.—Radiografías AP de extremidad superior derecha, fémures y tibias, antes (arriba) y después (abajo), del tratamiento con calcitonina sintética de salmón.

8. CHOREMIS, C., YANNAKOS, D., PAPADATOS, C., and BAROUTSOU, E. (1958): Osteitis deformans (Paget's disease) in an 11-year-old boy. *Helvetica Paediatrica Acta*, 13, 185-188.
9. DESAI, M., JOSHI, N. C., and SHAH, K. N. (1973): Chronic idiopathic hyperphosphatasia in an Indian child. *American Journal of Diseases of Children*, 126, 626-628.
10. DOYLE, F. H., PENNOK, J., GREENBERG, P. B., JOPLIN, G. F., and Mac INTYRE, I. (1974): Radiological evidence of a dose-related response to long-term treatment of Paget's disease with human calcitonin. *British Journal of Radiology*, 47, 1-8.
11. DOYLE, F. H., WOODHOUSE, N. J. Y., GLEN, A. C. A., JOPLIN, G. F., and Mac INTYRE, I. (1974): Healing of the bones in juvenile Paget's disease treated by human calcitonin. *British Journal of Radiology*, 47, 9-15.
12. DUILLO, M. T., PELIZZA, A., CARAMIA, G. (1975): Iperfosfatasa cronica idiopatica. A proposito di un caso con sindrome di malassorbimento. *Minerva Pediatrica*, 27, 27, 1.465-1.477.
13. EYRING, E. J., and EISENBERG, E. (1968): Congenital Hyperphosphatasia. A clinical, pathological, and biochemical study of two cases. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 50-A, 6, 1.099-1.117.
14. FANCONI, V. G., MOREIRA, G., UEHLINGER, E., and GIEDION, A. (1964): Osteochalasia dermalis familiaris. *Helvetica Paediatrica Acta*, 19, 279-295.
15. HORWITH, M., NUÑEZ, E. A., KROOK, L., VITERI, F., TORUN, B., MENA, E., SUH, S. M., EISENBERG, E., Mac INTYRE, I., and WHALEN, J. P. (1976): Hereditary bone dysplasia with hyperphosphatasaemia: response to synthetic human calcitonin. *Clinical Endocrinology*, 5, Suppl., 341s-352s.
16. KONIGSMARK, B. W., and GORLIN, R. J. (1976): *Genetic and Metabolic Deafness*. W. B. Saunders Company. Philadelphia, London, Toronto.
17. MARSHALL, W. C. (1962): A chronic progressive osteopathy with hyperphosphatasia. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 55, 238-239.
18. MITSUDO, S. M. (1971): Chronic idiopathic hyperphosphatasia associated with pseudoxanthoma elasticum. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 53-A, 2, 303-314.
19. Mc NULTY, J. G., and PIM, P. (1972): Hyperphosphatasia. Report of a case with a 30 year follow-up. *Am. J. Rad. Ther. Nucl. Med.*, 115, 614-618.
20. ORTEGA, L., MORENO, J., RAMÍREZ, R., y ROBLES, R. (1976): Hiperfosfatasa crónica idiopática. Aportación de un nuevo caso. *Arch. Pediat.*, 27, 143-154.
21. SINGER, F. R. (1977): Paget's disease of bone. Plenum Medical Book Company. New York and London.
22. STEMMERMANN, G. N. (1966): An histologic and histochemical study of familial osteoectasia (Chronic Idiopathic Hyperphosphatasia). *Amer. J. Path.*, 48, 64, 641-651.
23. SWOBODA, V. W. (1958): Hyperostosis corticalis deformans juvenilis. *Helvetica Paediatrica Acta*, 13, 292-312.
24. THOMPSON, R. C., GAULL, G. E., HORWITZ, S. J., and SCHENK, R. K. (1969): Hereditary Hyperphosphatasia. Studies of three siblings. *American Journal of Medicine*, 47, 209-219.
25. VAN BUCHEM, F. S. P., HADDERS, H. N., HANSEN, J. F., and WOLDRING, M. G. (1962): Hyperostosis corticalis generalisata. Report of seven cases. *American Journal of Medicine*, 33, 387-397.
26. WOODHOUSE, N. J. Y. (1973): Juvenile Paget's disease: response to human calcitonin treatment. International Symposium La Maladie de Paget, Le Mas D'Artigny, St. Paul de Vence, June 20-23.