

¿Displasia fibrosa polioestótica o metástasis óseas? Seminoma puro de testículo metastásico en un paciente con síndrome de McCune-Albright. Reporte de un caso y revisión del tema

Lucía E Flores García,* E Asunción César Arce,** Omar Gómez Monterrosas,* Carmen Zavala García***

Resumen

La displasia fibrosa ósea es una entidad relacionada con mutación de la subunidad alfa de las proteínas G, adquiriendo dos patrones morfológicos: monostótica y polioestótica, que es más infrecuente. Esta última se ha integrado al síndrome de McCune-Albright cuando se asocia a hiperpigmentación cutánea y trastornos endocrínicos como pubertad precoz clásicamente. Las lesiones óseas poseen características peculiares en los estudios de imagen, sin embargo es habitual que padecimientos diversos muestren alteraciones similares, como el caso de metástasis óseas. No se han descrito casos de sobreposición para su correcto abordaje terapéutico. Se presenta el caso de un paciente de 21 años que debió con seminoma puro de testículo en estadio I, el cual tras recibir tratamiento quirúrgico, cursó con metástasis ganglionares en abdomen típicas y posteriormente lesiones óseas sugerentes de actividad tumoral. Sin embargo el resultado histopatológico demostró el diagnóstico de displasia fibrosa polioestótica, sin que hasta el momento se haya descrito relación entre ambos padecimientos.

Palabras clave: Displasia fibrosa polioestótica, McCune-Albright, metástasis óseas, seminoma.

Caso clínico

Se trata de masculino de 21 años de edad que ingresa a urgencias por padecimiento de 2 semanas de evolución, con dolor tipo punzante en región lumbar derecha de intensidad subjetiva 3/10, irradiado a hipocondrio y región inguinal ipsilaterales, exacerba-

Abstract

Mutation of alpha subunit of protein G is associated to Fibrous Dysplasia, and may be monostotic or polyostotic, the last one is more infrequent and it could be associated with café-au-lait hyperpigmentation of the skin, and endocrinopathies such as precocious puberty. Bone lesions show special radiological features simulating other diseases like bone neoplasms. It is not described an specific approach for overlap cases. This is a 21-years old patient with diagnostic of pure seminoma stage I, who after surgical treatment suffered metastatic intraabdominal lesions and then bone affection. However, histomorphological report showed polyostotic fibrous dysplasia. There is not association between both diseases.

Key words: Polyostotic fibrous dysplasia, McCune-Albright, bone metastasis, seminoma.

do en decúbito lateral derecho, mejora con el reposo y el empleo de tradol. El día de su ingreso, presenta de manera súbita aumento en la intensidad de dolor hasta ser de intensidad subjetiva 7/10. Niega fiebre, astenia, adinamia, antecedente de trauma, síntomas urinarios u otros.

Antecedentes de importancia: historia familiar de hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemia. Antecedentes personales patológicos: diagnóstico de seminoma puro derecho en estadio 1 a los 18 años, tratado con orquiectomía. Al año siguiente por dolor óseo se realizó gammagrama óseo reportándose captación anormal de tipo lesiones blásticas en cráneo, costillas, maxilar inferior y pelvis; se realizó biopsia con el diagnóstico de displasia ósea polioestótica, que se manifestó en este caso con deformidad

* Médico Residente de 2do año de Medicina Interna.

** Médico Interno de Pregrado.

*** Médico Internista Adscrita al Servicio de Medicina Interna y Revisora del Curso de Residencia en Medicina Interna.

Fundación Clínica Médica Sur, México, D.F.

en escápulas, costillas y frontal. Ocho meses después al estudiar un episodio de dolor abdominal se documentó mediante tomografía abdominal una tumoración, con reporte de biopsia compatible con metástasis de tumor germinal; recibió tratamiento basado en bleomicina, etopósido, cisplatino en 4 ciclos, con marcadores tumorales y tomografía de control negativos al término. Posteriormente se realizó PET-CT que reportó zonas hipocaptantes interaortocavales compatibles con adenopatías en hilio renal, lesiones líticas en T12 a L2 con borde escleroso que no alteran contorno vertebral, deformidad del hueso frontal izquierdo con áreas blásticas y líticas, al igual que en occipital (*Figuras 1 a 10*). Dos meses después inició su padecimiento actual por el que fue visto en nuestra institución.

Al momento del ingreso presentó signos vitales en rango normal, febril, funciones mentales conservadas, nervios craneales íntegros, sensibilidad generalizada sin alteraciones, fuerza muscular simétrica 5/5 y reflejos osteotendinosos ++, no reflejos patológicos. Cráneo con tumoración sólida frontal izquierda de 20 x 15 cm, de bordes irregulares, no dolorosa a la palpación, no cambios de coloración, globos oculares íntegros, isocoria y normorreflexia pupilar, conductos auditivos externos sin alteraciones, membranas timpánicas íntegras, mucosa oral hidratada, orofarínge hiperémica, amígdalas hipertróficas grado II, sin descarga farín-

gea. Cuello cilíndrico, simétrico, tráquea central, sin adenomegalias, tiroides sin alteraciones palpables. No ingurgitación yugular. Tórax con deformidad de 4to a 8vo arcos costales derechos, no dolorosos a la palpación, no crepitación, dermatosis localizada a hemitórax derecho caracterizada por máculas hipercrómicas no pruriginosas de bordes bien definidos, presenta cicatriz quirúrgica en hemitórax derecho. No se palpan adenopatías. Cardiopulmonar sin compromiso aparente. Abdomen blando, no doloroso sin visceromegalias, Giordano derecho (+), percusión timpánica generalizada, normoperistalsis. Extremidades simétricas, eutróficas, arcos de movimiento conservados. Tomografía abdominal se reportó con abundantes ganglios retroperitoneales periaórticos y pericavales. Estudios de laboratorio al final.

Se revisaron los estudios de imagen (tomografía del ingreso y PET-CT de dos meses previos) y se concluyó que las lesiones óseas descritas correspondieron a actividad de la displasia fibrosa poliostótica, sin embargo ante la existencia de las adenopatías características, se decidió ciclo de quimioterapia con VIP 5 días: etopósido 200 mg/500 mL, isofosfamida 2 g/500 mL y cisplatino 40 mg/1,000 mL. Se egresó al término con mejoría sintomática.

La displasia fibrosa resulta del desarrollo aberrante del hueso provocando deformaciones únicas o múlti-



Figura 1. Aspecto del paciente, con exostosis frontal izquierda.



Figura 2. Aspecto del paciente, vista lateral derecha. Se aprecia exostosis frontal.

Tabla I. Estudios de laboratorio al ingreso del paciente.

| | | | |
|-------------------------|-----------|-------------------------|--------------|
| Hemoglobina | 13.6 g/dL | Ácido úrico | 5.7 mg/dL |
| Hematócrito | 40.4% | Nitrógeno ureico sérico | 9.9 mg/dL |
| Plaquetas | 324,000 | Creatinina | 0.78 mg/dL |
| Leucocitos | 8,800 | Gonadotropina coriónica | < 1.4 mUI/mL |
| Neutrófilos segmentados | 74.9% | Alfa feto proteína | 0.9 ng/mL |
| Neutrófilos absolutos | 6,600 | Deshidrogenasa láctica | 426 U/L |
| Glucosa | 108 mg/dL | Examen general orina | Normal |

ples. Las lesiones que en la mayoría de los casos son asintomáticas se detectan de forma incidental en radiografías; o pueden manifestarse como fracturas patológicas o tumoraciones. Suelen presentarse en diáfisis, metáfisis o rara vez en epífisis; las costillas, mandíbula, huesos del cráneo, fémur y tibia son sitios comúnmente involucrados, se describe en la literatura que por lo general la columna está respetada.¹

La enfermedad puede ser monostótica (85%) o poliostótica (15%), y puede formar parte del síndrome de McCune-Albright. Este es un raro padecimiento descrito por primera vez en 1936 por el pediatra Donovan James McCune y el endocrinólogo Fuller Albright; se caracteriza por displasia fibrosa ósea poliostótica, manchas café con leche y endocrinopatías.^{2,3} La exposición a altos niveles de andrógenos que sufren los niños con este síndrome, los conduce a una avanzada maduración de su edad ósea e hipotalámica, manifestándose en pubertad precoz central.^{4,5} Se ha encontrado una mutación puntual (Arg201) del oncogen *gsp* que codifica la subunidad alfa de la proteína G o $G\alpha\beta$, en huesos y otros tejidos de pacientes afectados por displasia fibrosa ósea y el síndrome de McCune-Albright. El hecho de que pacientes con esta enfermedad carezcan de la mutación en sus tejidos no afectados, sugiere que durante la embriogénesis temprana ocurre una mutación somática expresándose en mosaicismo. Estas mutaciones conllevan a la sustitución de residuos amino que son fundamentales para la actividad intrínseca de GTPasa que se requiere para desactivar a proteínas G; esto permite una prolongada actividad de la Gs alfa y sus efectos, aún con mínima activación del receptor. Esto explica la estimulación de múltiples glándulas periféricas en ausencia de hormonas hipofisarias circulantes, además de la hiperpigmentación, que normalmente está inducida por la hormona estimulante de melanocitos a través de AMPc/Gs alfa. Se han encontrado mutaciones similares en 40% de tumores hipofisarios y otros tumores endocrinos, sin embargo no se ha descrito relación con la génesis de los tumores germinales del tipo seminoma.⁶⁻⁸

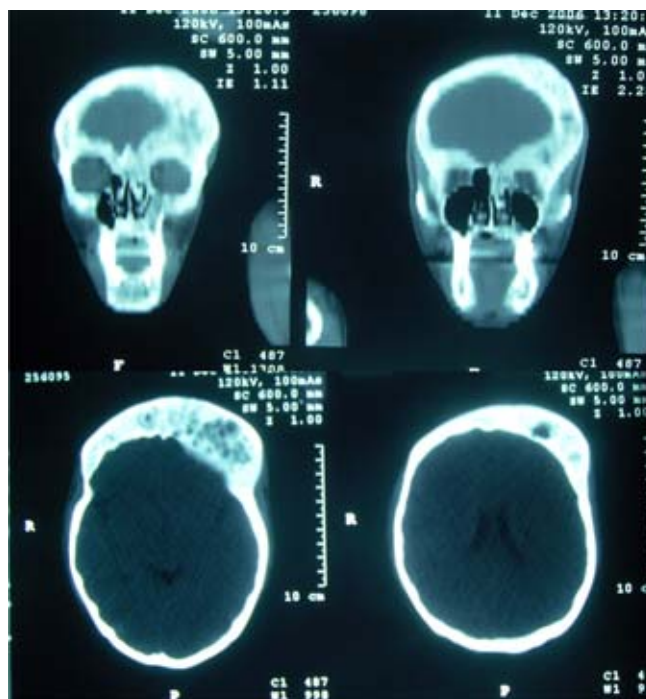


Figura 3. Deformidad del hueso frontal del lado izquierdo con áreas blásticas y líticas.



Figura 4. Deformidad de múltiples arcos costales por lesiones líticas y blásticas.

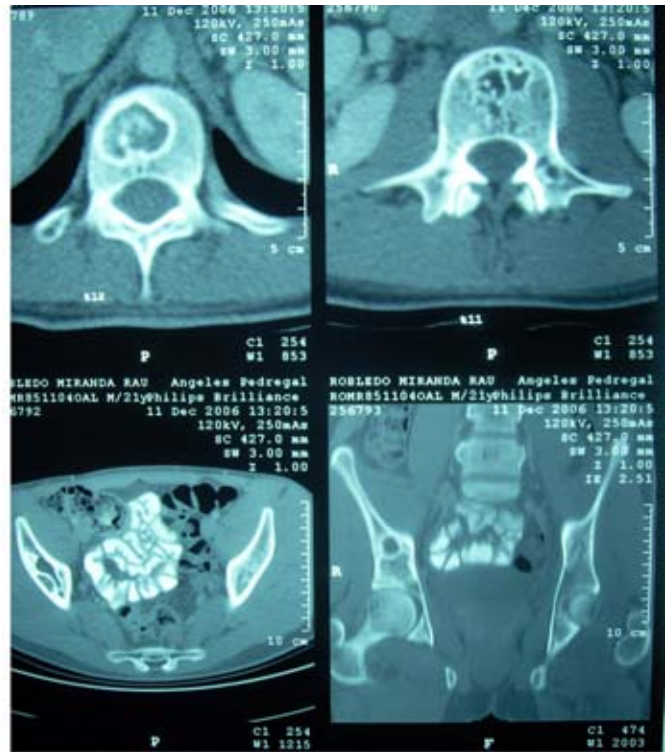
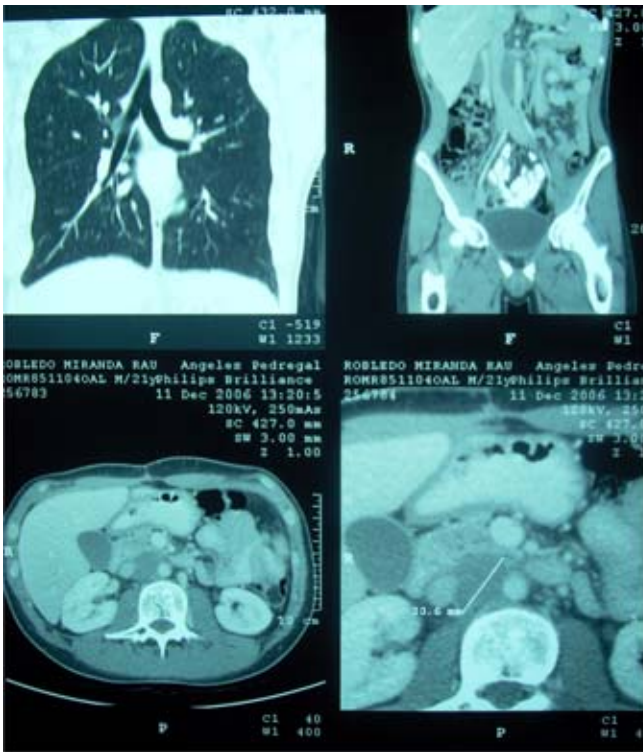
Así, la presentación clínica de cada individuo depende de la distribución de las células afectadas, ocasionando un amplio espectro de manifestaciones endocrinas, como pubertad precoz (principalmente en mujeres), hipertiroidismo, exceso de GNRH, hiperprolactinemia e hipercortisolismo; y no endocrinas como displasia fibrosa ósea (de predominio poliostótica), pérdida renal de fosfato, disfunción hepatobiliar e hiperpigmentación cutánea. El comienzo es en la infancia y la niñez y el pronóstico depende del mosaico que presente el paciente.⁹

Las lesiones en la displasia fibrosa ósea generalmente se ven como defectos medulares expansivos con adelgazamiento en la corteza, presentan metaplasia fibro-ósea con abundantes trabéculas mezcladas con fibroblastos proliferantes y matriz colagenosa densa. Este estroma y trabéculas óseas pueden tener variaciones del patrón histológico clásico siendo todo un reto la interpretación diagnóstica, sobre todo si radiológicamente simulan una neoplasia.¹

En los rayos X el defecto usualmente adopta forma de una zona bien definida de rarefacción con apariencia de vidrio despolido rodeado por una capa delgada

de hueso esclerótico. En ocasiones se presentan lesiones amplias que pueden protruir hacia los tejidos blandos adyacentes; algunas lesiones con componentes cartilagosos muestran calcificaciones, otras proyectan imágenes de apariencia maligna, como ya se había comentado.^{1,10} En el fémur suele existir deformación secundaria a múltiples microfracturas corticales por fragilidad ósea. La resonancia magnética delimita exactamente las lesiones y es el estudio de elección para el seguimiento de las formas monostóticas y del postoperatorio en caso de correcciones quirúrgicas. En la tomografía se diferencian de otras entidades como osteomielitis, granulomas o quistes por la identificación de 70 a 130 unidades Hounsfield.¹¹

Los tumores testiculares son las neoplasias más comunes entre americanos de entre 20 y 39 años. Más del 90% se originan de células germinales, el 50% corresponde a seminomas.^{12,13} El 85% de los seminomas puros se presentan en estadio I o limitados al testículo. Su comportamiento es relativamente indolente con una historia natural larga, así que en caso de recaídas, éstas suelen ser tardías.



Figuras 5 y 6. Adenopatías en hilio renal, lesiones líticas en T12 a L2 con borde escleroso. Múltiples ganglios retroperitoneales periaórticos y pericavales.

No hay una relación confiable entre seminomas y elevación de marcadores tumorales, aunque en una minoría pueden encontrarse elevaciones de deshidrogenasa láctica y fracción beta de gonadotropina al

momento del diagnóstico. La sensibilidad y especificidad son bajas, y no son predictores de recurrencia de la enfermedad en estos casos. El tratamiento clásico del seminoma en estadio I (enfermedad localizada) es

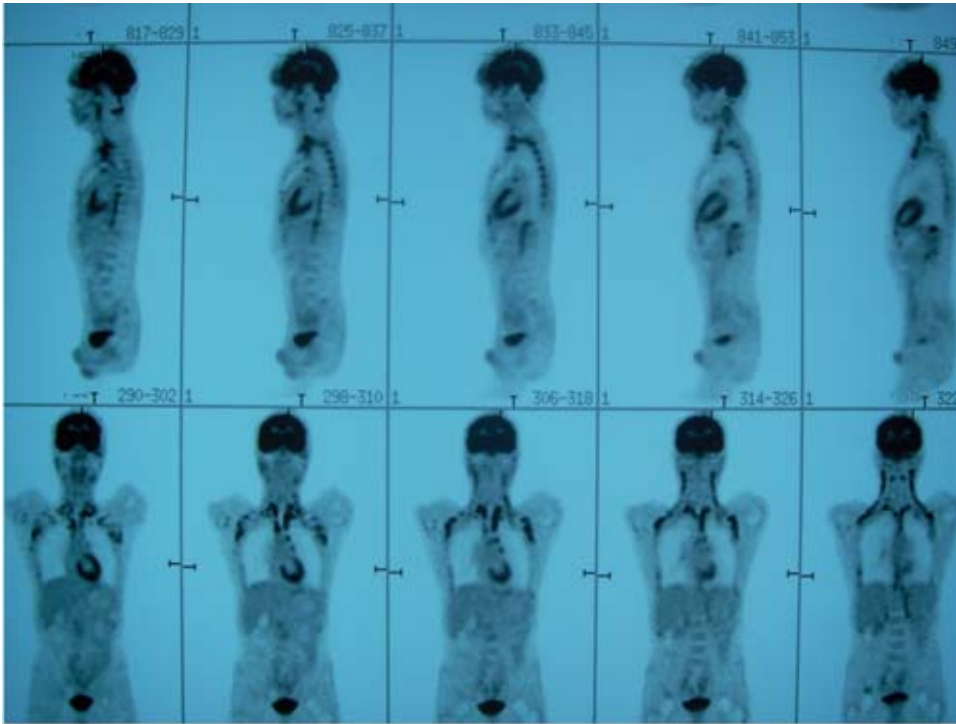
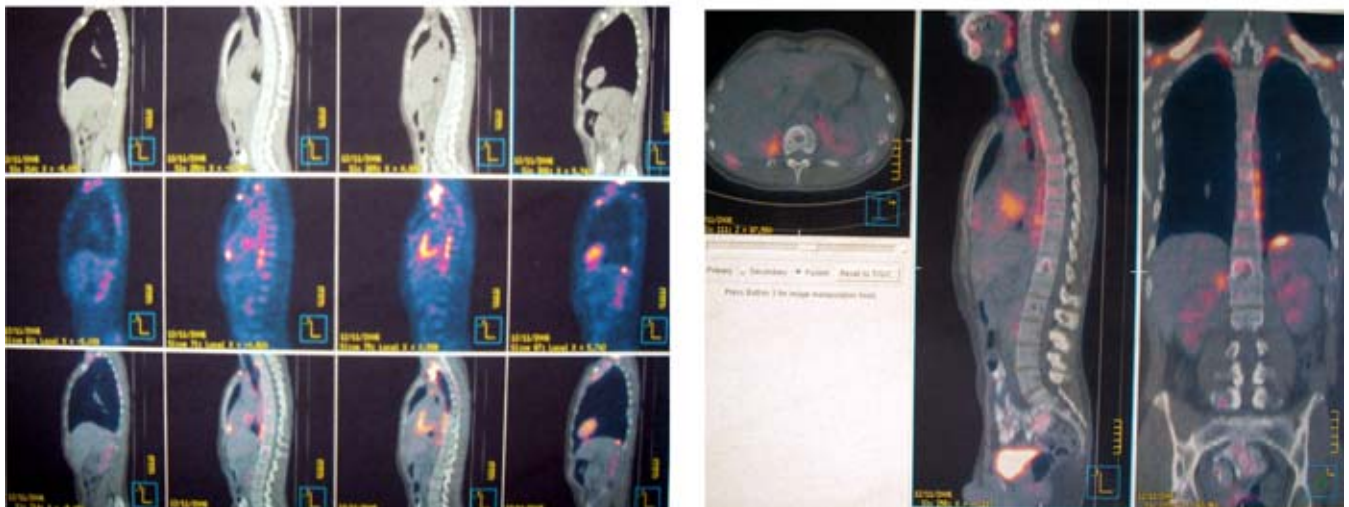


Figura 7.



Figuras 7 y 8. PET-CT zonas hipocaptantes interaortocavales compatibles con adenopatías en hilio renal, lesiones líticas en T12 a L2 con borde escleroso que no alteran contorno vertebral, deformidad del hueso frontal izquierdo con áreas blásticas y líticas, al igual que en occipital.

radiación en pequeñas dosis a los ganglios linfáticos afectados.¹⁴ El estándar de oro para el seminoma metastásico resulta de la combinación de bleomicina, etopósido y cisplatino. La tasa de cura después de quimioterapia y cirugía es de aproximadamente 90% en pacientes de buen pronóstico y 50% en los casos cuyo pronóstico es peor.¹⁵

Referencias

1. Shidham VB, Chavan A, Rao RN, Komorowski RA, Asma Z. Fatty metamorphosis and other patterns in fibrous dysplasia. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2003; 4: 20.
2. McCune DJ. Osteitis fibrosa cystica: the case of a nine year old girl who also exhibits precocious puberty, multiple pigmentation of the skin and hyperthyroidism. *Am J Dis of Children* 1936 52: 743-747.
3. Albright F, Butler AM, Hampton AO, Smith PH. Syndrome characterized by osteitis fibrosa disseminata, areas of pigmentation and endocrine dysfunction, with precocious puberty in females. Report of five cases. *N Engl J Med* 1937; 216: 727-746.
4. Chan B, Zacharin M. Maternal and infant outcome after pamidronate treatment of polyostotic fibrous dysplasia and osteogenesis imperfecta before conception: A report of four cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2017-2020.
5. Pescovitz OH, Cassorla F, Comite F et al. LHRH analog treatment of central precocious puberty complicating congenital adrenal hyperplasia. *Ann N Y Acad Sci* 1985; 458: 174.
6. Goetz: Textbook of Clinical Neurology. Philadelphia, Elsevier 2nd Ed. 2003:983-987.
7. Farfel Z, Bourne HR, Taroh I. The expanding spectrum of G protein diseases. *NEJM* 1999; 340: 1012-1020.
8. Weinstein LS. G(s)alpha mutations in fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 120-4.
9. Völkl TM, Dörr HG. McCune-Albright syndrome: clinical picture and natural history in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 21: 551-9.
10. Imaging of McCune-Albright syndrome using bone single photon emission computed tomography. *Eur J Pediatr* 1999; 2: 158.
11. Defilippi C, Chiappetta D, Marzari D, Mussa A, Lala R. Image diagnosis in McCune-Albright syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19: 561-70.
12. Bahrami A, Ro JY, Ayala A. An overview of testicular germ cell tumors. *Arch of Pathol and Lab Med* 2006; 1267-1280.
13. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 43.
14. Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. *N Engl J Med* 1997; 337: 242-253.
15. Culine S. Chemotherapy for metastatic germ cell tumors of the testis *Rev Prat* 2007; 57: 385-8.

Correspondencia:
Dra. Carmen Zavala García
Departamento de Medicina Interna
Fundación Clínica Médica Sur
Puente de Piedra # 150
Col. Toriello Guerra
14050 México, D.F.
Tel. 54 24 72 00 Ext. 4119
czavala@medicasur.org.mx