

Heterogenicidad del síndrome de Gorham-Stout: asociación a malformaciones linfáticas y venosas

I. Somoza Argibay, M. Díaz González, L. Martínez Martínez,
Z. Ros Mar y J.C. López-Gutiérrez

Unidad de Cirugía Plástica Infantil. Servicio de Cirugía Pediátrica.
Hospital Materno Infantil La Paz. Madrid. España.

Introducción

El síndrome de Gorham-Stout constituye una rara enfermedad de etiología desconocida que se caracteriza por osteólisis rápidamente progresiva y proliferación microscópica de vasos anormales. Presentamos 2 casos clínicos asociados a malformaciones linfaticovenosas.

Casos clínicos

El primer caso es un varón de 5 años afecto de linfangiomatosis generalizada de evolución desfavorable, con importante afectación pleural y lesiones osteolíticas. El segundo caso se trata de una niña de 5 años diagnosticada de síndrome de Klippel-Trénaunay con importante afectación ósea en miembros inferiores y fractura patológica secundaria.

Conclusiones

El síndrome de Gorham-Stout puede presentarse ocasionalmente asociado a distintas malformaciones linfaticovenosas. La afectación linfática del hueso puede provocar osteólisis y resorción ósea.

Palabras clave:

Síndrome de Gorham-Stout. Malformaciones linfaticovenosas. Resorción ósea. Osteólisis. Interferón alfa 2b (IFN- α_{2b}).

HETEROGENICITY OF GORHAM-STOUT SYNDROME: ASSOCIATION WITH LYMPHATIC AND VENOUS MALFORMATIONS

Introduction

Gorham-Stout syndrome is a rare disorder of unknown etiology characterized by osteolysis and microscopic proliferation of abnormal vessels. We report two cases of this

syndrome associated with lymphatic and venous malformations.

Case reports

The first case is a 5-year-old boy with disseminated lymphangiomatosis of poor prognosis, with significant pleural involvement and osteolytic lesions. The second case is a 5-year-old girl with a diagnosis of Klippel-Trenaunay syndrome with significant skeletal involvement of the lower extremities and secondary pathological fracture.

Conclusions

Gorham-Stout syndrome may occasionally be associated with various lymphatic and venous malformations. Osteolysis and bone resorption may be induced by lymphatic bone involvement.

Key words:

Gorham-Stout syndrome. Lymphatic and venous malformations. Bone resorption. Osteolysis. Alpha-2b interferon (IFN- α_{2b}).

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Gorham-Stout (también llamada enfermedad de desvanecimiento óseo, absorción espontánea del hueso o "hueso fantasma") constituye una enfermedad infrecuente de etiología desconocida caracterizada por osteólisis localizada rápidamente progresiva y proliferación microscópica de vasos anormales¹⁻⁴.

Se han intentado varias modalidades de tratamiento incluyendo esclerosis, suplementos dietéticos, injertos óseos, quimioterapia, radioterapia con resultados diversos⁵.

Existen varias publicaciones previas que relacionan a malformaciones linfaticovenosas con osteólisis idiopática

Correspondencia: Dr. I. Somoza Argibay.
Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Materno-Infantil Teresa Herrera.
Complejo Hospitalario Juan Canalejo.
As Xubias, 84. 15006 A Coruña. España.
Correo electrónico: isomoza@canalejo.org

Recibido en octubre de 2002.

Aceptado para su publicación en marzo de 2003.

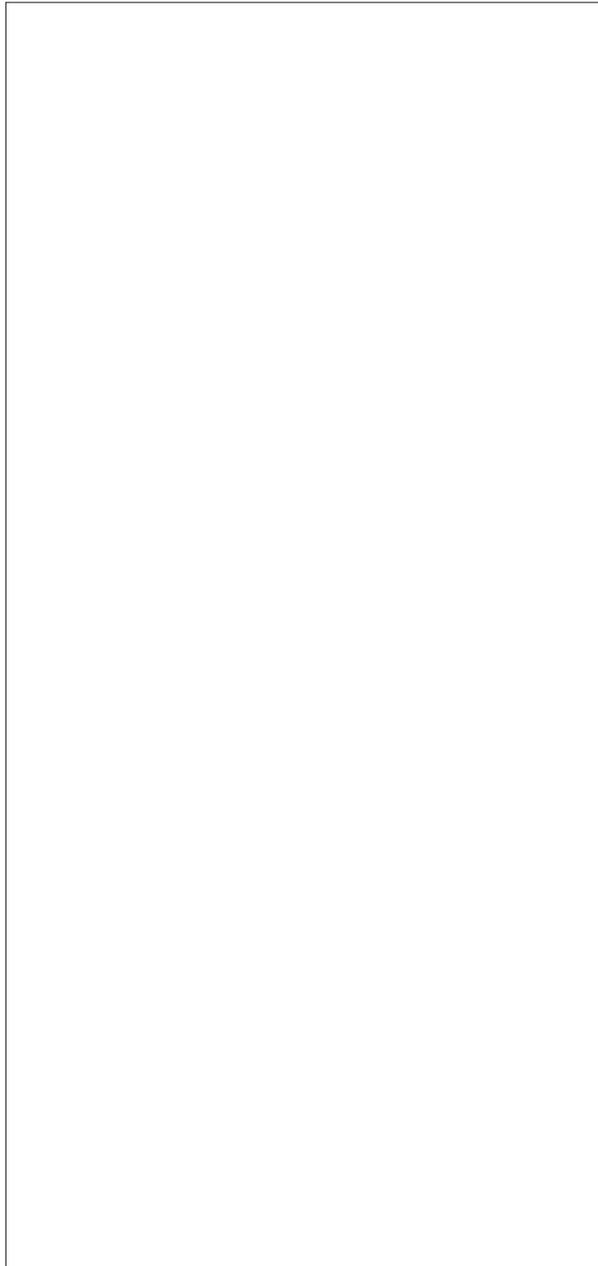


Figura 1. Caso 1. Radiografía simple anteroposterior de fémur derecho, donde puede observarse osteólisis del extremo distal del fémur derecho.

ca⁶⁻⁹. Se presentan 2 casos pediátricos simultáneos de síndrome de Gorham-Stout asociados uno de ellos a una linfangiomatosis difusa generalizada, y el otro a la enfermedad de Klippel-Trénaunay.

OBSERVACIONES CLÍNICAS

Caso 1

Varón de 5 años que ingresa remitido por el diagnóstico de linfangiomatosis generalizada. Había sido tratado

en su centro de procedencia mediante esclerosis con OK 432 y Ethibloc sin éxito; y fue intervenido para resección de masa retroperitoneal.

En las exploraciones complementarias practicadas se apreciaba afectación de órganos intraabdominales y retroperitoneo. En el tórax se observaba afectación costal derecha y mediastínica. Se observa también afectación de partes blandas, más llamativamente en pared abdominal anterior y ambos flancos, escroto y ambos muslos. Presenta lesiones óseas líticas afectando a cuerpos vertebrales (L2, L1 y D12), húmero proximal derecho, parrilla costal, clavícula y fémur derecho (fig. 1).

Se realizó laparotomía reseccándose parcialmente la tumoración abdominal en su proximidad a la vena cava, aorta y vasos ilíacos. Durante el ingreso desarrolló quilotórax derecho, tratado en múltiples ocasiones mediante punción evacuadora con un débito entre 300-700 ml/día y finalmente mediante toracotomía derecha, reseccándose el tejido linfangiomatoso mediastínico adherido a vena cava superior, vena ácigos, diafragma y pericardio. Fue intervenido en varias ocasiones para resección parcial de linfangioma de partes blandas. A los 3 meses de la toracotomía se produjo una recidiva del quilotórax que precisó múltiples punciones evacuadoras y colocación en dos ocasiones de tubo torácico con un débito mayor de 1.000 ml/día, llegando a niveles de albúmina de 0,8 g/l. Como consecuencia de las pérdidas linfáticas desarrolló malabsorción y fallo intestinal además de hipogammaglobulinemia y linfocitopenia que causaron diversos episodios infecciosos relacionados con el catéter. Se decidió iniciar tratamiento con interferón alfa 2b (IFN- α_{2b}) en dosis de 2,2 MU/24 h. A partir de este momento se redujo la linforragia, ascendieron los niveles de albúmina hasta 2,8 g/l y se estabilizaron los electrolíticos. Se inició una recuperación general y nutricional del paciente y se consiguió además un ascenso de la curva ponderal y retención nitrogenada. Es dado de alta con tratamiento con IFN- α_{2b} . Desde entonces, en 2 años de seguimiento, ha requerido nuevos ingresos por derrame pleural derecho y ha precisado colocación transitoria de un tubo de tórax, y aporte sustitutivo nutricional parenteral.

Caso 2

Niña de 5 años remitida con el diagnóstico de síndrome de Klippel-Trénaunay diagnosticado al nacimiento. Antecedente de coagulopatía de consumo. En la resonancia magnética se observa hipertrofia llamativa de los tejidos blandos de hemipelvis izquierda y de todo el miembro inferior izquierdo. En la pelvis se observan numerosas formaciones vasculares rodeando el músculo psoas ilíaco y a nivel paravesical y pararectal derechos. Afectación ósea, tanto a nivel de pelvis como de fémur y tibia izquierdos, y especialmente a nivel de diáfisis distal de tibia y tobillo con numerosas formaciones vasculares superficiales y profundas e intensa hipertrofia de tejidos blan-

dos. En la radiografía simple a los 2 años de vida se observa disminución de tamaño de fémur, tibia y peroné, con lesiones líticas de predominio en las metáfisis y deformidad diafisaria de la tibia sin reacción perióstica (fig. 2). Fractura patológica con pseudoartrosis de la extremidad distal de la tibia que ocasionan una incongruencia en la articulación del tobillo, con deformidad en la alineación del pie (fig. 3). En los controles radiológicos se observa un incremento progresivo de la afectación ósea y un aumento generalizado de la osteoporosis. La densitometría ósea realizada muestra que no existe osteopenia generalizada. Se realizaron controles de niveles de creatinina, parathormona, vitamina D y calciuria, que fueron normales. Se estudiaron los niveles de piridinolina en orina como marcador de la resorción ósea, que se encontraron elevados. A los 6 años de edad la paciente fue intervenida realizándose osteotomía de peroné y osteosíntesis de diáfisis distal de la tibia con placa y tornillos, e injerto óseo de espina ilíaca. Se inició terapéutica osteogénica con calcio y difosfonatos, con buena evolución del callo de fractura y sin signos de pseudoartrosis. A los 4 meses de la intervención quirúrgica, la paciente deambula sin dificultad.

DISCUSIÓN

Desde la descripción de un caso de osteólisis masiva por Jackson¹⁰ en 1838 se han propuesto varias clasificaciones de la osteólisis idiopática^{11,12}. La ausencia de asociación con nefropatía o con una forma específica de transmisión genética diferencia el síndrome de Gorham-Stout del resto de procesos osteolíticos idiopáticos¹¹⁻¹³.

Desde el punto de vista anatomopatológico en el síndrome de Gorham-Stout se observa una sustitución completa del hueso por tejido fibrovascular o linfático con proliferación capilar significativa^{14,15}.

El mecanismo patogénico del síndrome de Gorham-Stout continúa siendo desconocido¹⁶. La controversia fundamental de las diversas hipótesis se centra en la presencia o ausencia de osteoclastos. Algunos autores, al igual que Gorham y Stout no encontraron osteoclastos en las zonas de resorción, ni tampoco osteogénesis reparativa y consideran que la angiomatosis es la causante^{2,17,18}. Otros autores han encontrado osteoclastos en el análisis histológico^{19,20}, y consideran que la resorción ósea se debe a la actividad osteoclástica. La importante función de los protooncogenes en el mecanismo de regulación autocrina y paracrina de los osteoclastos, hace considerar este fenómeno fundamental en la patogenia del síndrome de Gorham-Stout. Las hormonas y citocinas estimulan la diferenciación y función osteoclástica^{21,22}. Especialmente, la interleucina-6 parece ser un mediador de la osteólisis masiva en pacientes con este síndrome²³.

El diagnóstico de esta enfermedad es esencialmente por exclusión y debe basarse en una combinación de los hallazgos clínicos, radiológicos e histológicos²⁰. Por lo ge-

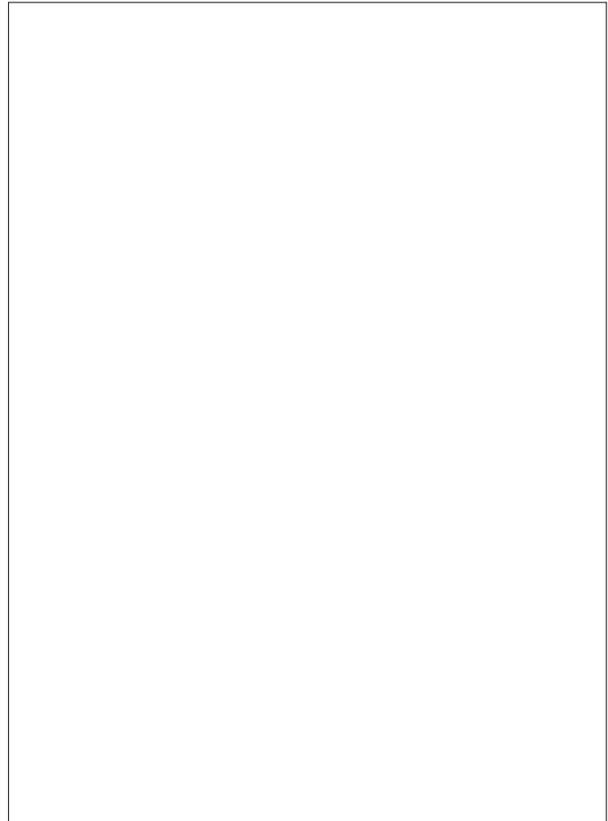


Figura 2. Caso 2. Radiografía simple posterior de pierna izquierda, donde se observan lesiones líticas de predominio en las metáfisis y deformidad diafisaria de la tibia sin reacción perióstica.

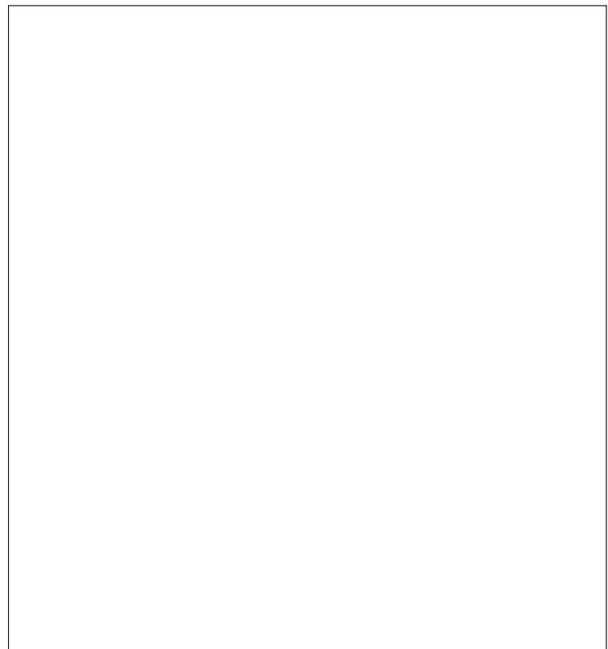


Figura 3. Caso 2. Radiografía simple anteroposterior de pierna izquierda, donde se evidencia una fractura patológica con pseudoartrosis de la extremidad distal de la tibia.

neral, los datos de laboratorio se encuentran en límites normales, con elevación ocasional de la fosfatasa alcalina^{12,24}. La densitometría ósea mostrará la ausencia de osteoporosis generalizada, encontrándose la osteólisis localizada en la zona afectada. En el primer estadio se observa osteólisis intraósea difusa que puede estar acompañada de fracturas patológicas. Posteriormente se produce un incremento de la deformidad con pérdida de masa ósea. En el tercer estadio se rompe la cortical invadiendo el tejido adyacente y en ocasiones afectando a la articulación. Por último, se produce una pérdida total del extremo óseo¹⁵.

El síndrome de Gorham-Stout suele presentarse con la aparición de fracturas patológicas tras un período de molestias localizadas, o bien ya con síntomas secundarios a complicaciones neurológicas o respiratorias^{14,25}. Se han descrito casos de pacientes afectados con edades comprendidas entre menos de un año y los 75 años⁴, pero suele presentarse en la segunda o tercera década de la vida⁵. Puede afectar a cualquier hueso, pero los más frecuentes son los huesos largos y los de pelvis y hombro^{12,25}. La afectación de la columna cervical se asocia a una mortalidad del 33%, que asciende al 52% cuando cursa con quilotórax secundario a la afectación pleural^{3,26}.

Afortunadamente se han publicado numerosos casos que han frenado su progresión de manera espontánea^{4,15} y generalmente el pronóstico es bueno con supervivencias largas, sobre todo cuando hay lesión ósea periférica sin afectación de tejidos blandos. Aunque no es lo normal, se ha observado reosificación en algún paciente tratado con radioterapia^{4,15}.

La cirugía ortopédica continúa siendo el tratamiento de elección en las fracturas patológicas, obteniéndose resultados variables. Los injertos óseos son en muchos casos de gran utilidad, aunque no parecen frenar la enfermedad, y son también afectados por la osteólisis¹⁴. Aparte del tratamiento ortopédico estándar de las fracturas, el tratamiento del síndrome de Gorham-Stout se centra en la radioterapia^{15,25}, la medicación antiosteoclástica (calcio y bifosfonatos)^{3,25} y el tratamiento de la hemangiomatosis (IFN, esclerosis)³.

Las malformaciones linfaticovenosas, como las que presentan nuestros 2 pacientes, son errores localizados del desarrollo angiogénico, compuestas por conductos vasculares tortuosos de grosor variable. La mayoría ocurren esporádicamente, pero existen familias con herencia autosómica dominante. Los estudios genéticos de estas familias identificaron genes mutados, probando así la importancia genética en el desarrollo angiogénico²⁷. Se han publicado malformaciones vasculares asociadas con mutaciones situadas en el *locus* 1p21-p22²⁸.

La linfangiomatosis generalizada es una enfermedad rara caracterizada por proliferación difusa o multifocal de vasos linfáticos; su sintomatología va a depender de los órganos afectados, y su pronóstico es ominoso, sobre

todo cuando hay afectación pulmonar. El tratamiento es sintomático. Al considerarse la linfangiomatosis como una enfermedad proliferativa, se piensa que el IFN- α_{2b} puede ser efectivo en su tratamiento²⁹. El IFN- α_{2b} es una citocina que actúa como un importante agente angiogénico²⁶. Ha demostrado su efecto en diversas enfermedades de origen angiogénico y ha empezado a utilizarse en linfangiomatosis diseminadas. Los resultados obtenidos en linfangiomatosis, son sólo ocasional y temporalmente favorables^{10,30}, como en nuestro primer caso.

Según la clasificación de las osteólisis idiopáticas publicadas por Hardegger et al el tipo IV de dicha clasificación pertenece al síndrome de Gorham-Stout que lo describe típicamente como monocéntrico³¹. Sin embargo, existen múltiples publicaciones con casos clínicos que no se ajustan perfectamente a esta clasificación como describe Möller²⁰. Del mismo modo se han publicado diversos casos de síndrome de Gorham-Stout multicéntrico^{12,13,30,32,33}. De los 2 casos que se presentan, el primero se trata de un paciente con afectación principalmente a nivel de cintura escapular, pero observándose también lesiones osteolíticas vertebrales y femorales. El caso número 2 presenta afectación ósea en miembro inferior izquierdo acompañado de lesiones a nivel pélvico. Ambos casos podría considerarse que tienen una presentación poco típica multicéntrica, posiblemente debido a su relación con afectaciones linfaticovenosas. La relación del fenómeno de Gorham-Stout con malformaciones linfaticovenosas ya se ha descrito previamente en diversas publicaciones⁶⁻⁹; la presentación de estos nuevos 2 casos trata de ratificar que la afectación linfática del hueso puede provocar osteólisis y resorción ósea. Debido a su escasa trascendencia terapéutica, no se realizó en su momento estudio anatomopatológico, que permitiría cumplir los criterios teóricos estrictamente para la denominación de síndrome de Gorham-Stout; pero en la práctica la comunidad científica internacional (International Society for the Study of Vascular anomalies, ISSVA) denomina Gorham-Stout al fenómeno de resorción ósea en un niño con malformación linfaticovenosa³⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gorham IW, Wright AW, Shultz HH, Maxon FC. Disappearing bones: A rare form of massive osteolysis. Report of two cases, one with autopsy findings. *Am J Med* 1954;17:674-82.
2. Gorham IW, Stout AP. Massive osteolysis (acute spontaneous absorption of bone, phantom bone, disappearing bone): Its relation to hemangiomas. *J Bone Joint Surg (Am)* 1955;37:985-1004.
3. Hagberg H, Lamberg K, Aström G. α -2b interferon and oral clodronate for Gorham's disease. *Lancet* 1997;350:1822-3.
4. Choma ND, Biscotti CV, Bauer TW, Mehta AC, Licata AA. Gorham's syndrome: A case report and review of the literature. *Am J Med* 1987;83:1151-6.
5. Shives TC, Beabout JW, Unni KK. Massive osteolysis. *Clin Orthop* 1993;294:267-76.

6. Calzavara Pinton P, Carlino A, Manganoni AM, Donzelli C, Facchetti F. Epidermal nevus syndrome with multiple vascular hamartomas and malformations. *G Ital Dermatol Veneoreol* 1990;125:251-4.
7. Lymphatic Malformation. Child Health A to Z. Children's Hospital Boston web, 2001 [date access January 3th 2003]. Disponible en: <http://web1.tch.harvard.edu/cfapps/A2Z.cfm>.
8. Carrington PR, Rowley MJ, Fowler M, Megison RP, Meyers P. Kasabach-Merritt syndrome with bone involvement: The pseudomalignant sign of Gorham. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:117-9.
9. Yoo SY, Goo JM, Im JG. Mediastinal lymphangioma and chylothorax: Thoracic involvement of Gorham's disease. *Korean J Radiol* 2002;3:130-2.
10. Jackson JBS. A boneless arm. *Boston Med Surg J* 1838;18:368-9.
11. Torg JS, Steel HH. Essential osteolysis with nephropathy: A review of the literature and case report of an unusual syndrome. *J Bone Joint Surg (Am)* 1968;50:1629-39.
12. Hsu TS, Cooper LT, Maus TP, Miller EA, Barlow JH, Davis MD. Cutaneous and gastrointestinal tract hemangiomas associated with disappearing bones: Gorham syndrome. *Int J Dermatol* 2001;40:726-8.
13. Mendez AA, Keret D, Robertson W, MacEween GD. Massive osteolysis of the femur (Gorham's disease): A case report and review of the literature. *J Pediatr Orthop* 1989;9:604-8.
14. Szabo C, Habre W. Gorham syndrome: Anaesthetic management. *Anaesthesia* 2000;55:155-7.
15. Dunbar SF, Rosenberg A, Mankin H, Rosenthal D, Suit HD, Phil D. Gorham's Massive osteolysis: The role of radiation therapy and a review of the literature. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1993;26:491-7.
16. Thompson JS, Schurman DJ. Massive osteolysis: Case report and review of the literature. *Clin Orthop* 1974;103:206-11.
17. Fretz CJ, Jungi WF, Neuweiler J, Haertel M. The malignant degeneration of Gorham Stout disease? *Rofo-Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1991;579-81.
18. Kulenkampff HA, Richter GM, Hasse WE, Adler CP. Massive osteolysis in the Gorham Stout syndrome. *Int Orthop* 1990;14:361-6.
19. Ohya T, Shibata S, Takeda Y. Massive osteolysis of the maxillofacial bones: Report of two cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990;70:698-703.
20. Möller G, Priemel M, Amling M, Werner M, Kuhlmeier AS, Delling G. The Gorham-Stout Syndrome (Gorham massive osteolysis): A report of six cases with histopathological findings. *J Bone Joint Surg (Br)* 1999;81:501-6.
21. Amling M, Delling G. Cell biology of osteoclasts and mechanisms of bone resorption. *Pathologie* 1996;17:358-67.
22. Evely RS, Bonomo A, Schneider HG. Structural requirements for the action of parathyroid hormone-related protein (PTHrP) on bone resorption by isolated osteoclasts. *J Bone Miner Res* 1991;6:85-93.
23. Devlin RD, Bone HG, Roodman GD. Interleukin-6: A potential mediator of the massive osteolysis in patients with Gorham-Stout disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1893-7.
24. Green HD, Mollica AJ, Karuza AS. Gorham's disease: A literature review and cases reports. *J Foot Ankle Surg* 1995;34:435-41.
25. Mawk JR, Obukhov SK, Nichols WD, Wynne TD, Odell JM, Urman SM. Successful conservative management of Gorham disease of the skull base and cervical spine. *Child's Nervous System* 1997;13:622-5.
26. Tilg H. New insights into the mechanisms of interferon alfa: An immunoregulatory and anti-inflammatory cytokine. *Gastroenterology* 1997;112:1017-21.
27. Vikkula M, Boon LM, Mulliken JB. Molecular genetics of vascular malformations. *Matrix Biol* 2001;20:327-35.
28. Boon LM, Brouillard P, Irrthum A, Karttunen L, Warman LM, Vikkula M, et al. A gene for inherited cutaneous venous anomalies ("glomangiomas") localizes to chromosome 1p21-22. *Am J Hum Genet* 1999;65:125-33.
29. Laverdière C, David M, Dubois J, Russo P, Hershon L, Lapierre JG. Improvement of disseminated lymphangiomatosis with recombinant Interferon therapy. *Pediatr Pulmonol* 2000;29:321-4.
30. Tauro B. Multicentric Gorham's disease. *J Bone Joint Surg (Br)* 1992;74:928-9.
31. Hardegger F, Simpson LA, Segmueller G. The syndrome of idiopathic osteolysis: Classification, review and case report. *J Bone Joint Surg (Br)* 1985;67:89-93.
32. Burkhard O, Beyer J, Schrezenmeier J, Brunier A, Delling G. A case of idiopathic multicentric osteolysis. *Med Klin* 1989;84:364-8.
33. Holroyd I, Dillon M, Roberts GJ. Gorham's disease: A case (including dental presentation) of vanishing bone disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;89:125-9.
34. International Society for the Study of vascular anomalies Montreal Meeting Abstracts Book 2000; p. 19.