

# CASO CLÍNICO

## PAQUIDERMOPERIOSTOSIS DENTRO DEL SÍNDROME ACROMEGALOIDE. A PROPÓSITO DE UN CASO

*Gustavo Hernández, Griselda Gavidia, Ronald Serrano, Mariangel Abbate, Darwing Villalta, Luis Berbin, Mariela Paoli.*

Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes - Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2019;17(1): 45-52

### RESUMEN

**Objetivo:** Describir el caso de un paciente joven con cuadro de acromegaloidismo compatible con paquidermoperiostosis, así como discutir su abordaje diagnóstico y terapéutico.

**Caso Clínico:** Masculino de 35 años de edad, con clínica de 4 años de evolución caracterizada por artralgias que limitan su capacidad funcional, crecimiento y entumecimiento de manos, dedos en “palillos de tambor”, facies tosca, piel gruesa y redundante en la región frontal, hiperhidrosis, cardiomegalia, hepatomegalia, hipertensión arterial y alteraciones en el metabolismo de carbohidratos y lípidos. Se evidencia en estudios radiográficos engrosamiento cortical de huesos largos. En biopsia de piel se tienen hallazgos histológicos de fibras colágenas abundantes e hiperqueratosis epidérmica. La RMN cerebral reportó microadenoma hipofisario. Exploración hormonal sin anomalías, incluyendo eje somatotropo. Indicadores de autoinmunidad y marcadores tumorales negativos. Se concluyó en diagnóstico de paquidermoperiostosis, se inició terapia antiproliferativa (D-penicilamina y colchicina) y sintomática, con mejoría del cuadro y recuperación funcional.

**Conclusión:** Se considera importante el conocimiento de esta entidad como diagnóstico diferencial de la acromegalia, dentro del síndrome acromegaloide.

**Palabras Clave:** Acromegaloidismo; síndrome acromegaloide; paquidermoperiostosis.

## PACHYDERMOPERIOSTOSIS WITHIN THE ACROMEGALOID SYNDROME. ABOUT A CASE

### ABSTRACT

**Objective:** To describe the case of a young patient with acromegaloidism compatible with pachydermoperiostosis, as well as to discuss its diagnostic and therapeutic approach.

**Clinical case:** A 35-year-old male with a clinical history of 4 years of evolution, characterized by arthralgias that limit his functional capacity, growth and numbness of hands, fingers in "drum sticks", coarse facies, thick and redundant skin in the frontal region, hyperhidrosis, cardiomegaly, hepatomegaly, arterial hypertension and alterations in carbohydrate and lipid metabolism. Radiographic studies showed cortical thickening of long bones. Skin biopsy shows histological findings of abundant collagen fibers and epidermal hyperkeratosis. Brain MRI reported pituitary microadenoma. Hormonal exploration without abnormalities, including somatotrophic axis. Autoimmunity and tumoral markers were negatives. A diagnosis of pachydermoperiostosis was made, and antiproliferative (D-penicillamine and colchicine) and symptomatic therapy was initiated, with improvement of the clinical picture and functional recovery.

---

Artículo recibido en: Octubre 2018. Aceptado para publicación en: Diciembre 2018.

Dirigir correspondencia a: Gustavo Hernández. Email: docgusty69@gmail.com

**Conclusion:** The knowledge of this entity is considered important as a differential diagnosis of acromegaly, within the acromegaloid syndrome.

**Keywords:** Acromegaloidism; acromegaloidsyndrome; pachydermoperiostosis.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome acromegaloide, acromegaloidismo o pseudoacromegalia es una entidad clínica caracterizada por la presencia de manifestaciones clínicas de acromegaliapero con valores basales y dinámicos de hormona de crecimiento (GH) y factor de crecimiento similar de insulina tipo 1 (IGF-1) normales, y sin tumores secretores hipofisarios o extrahipofisarios. En la mayoría de los casos se ha demostrado grados variables de resistencia e hipersecreción de insulina que resuelven con tratamiento sintomático. La paquidermoperiostosis, también conocida como osteoartropatía hipertrófica primaria (OHP), es un cuadro a tener en cuenta en este síndrome, se caracteriza por la triada de hiperproliferación cutánea, periostosis de huesos largos e hipocratismo digital. Debido a su riqueza clínica y como diagnóstico diferencial de acromegalia, se decide el reportaje de éste caso<sup>1-5</sup>.

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 35 años de edad quien consultó por presentar desde hace aproximadamente 4 años dolor incapacitante y tumefacción de características mecánicas en rodillas, cadera y tobillos, sin mejoría con la ingesta de antiinflamatorios no esteroideos indicados por múltiples facultativos. Durante este período se ponen de manifiesto cifras de presión arterial elevadas, ameritando múltiples fármacos antihipertensivos a dosis altas, así mismo refiere características faciales rudas, pronunciamiento de pliegues frontales y nasogenianos, engrosamiento de falanges distales de las manos, acompañadas de edema. Posteriormente se agregan al cuadro síntomas dispépticos superiores y disnea

progresiva a grandes esfuerzos. No existían antecedentes personales ni familiares relacionados al cuadro clínico.

En la exploración física presenta Peso 86 Kg, Talla 1,83 m, IMC: 26,86 Kg/m<sup>2</sup>, TA: 150/90 mmHg; destaca facies tosca, prognatismo, piel gruesa, seboreica y redundante en región frontal así como surcos nasogenianos prominentes, dando apariencia demayor edad frente a la cronológica (Fig. 1). Otras características dermatológicas evidenciadas fueron piel oleosa, hiperhidrosis y lesiones de acné inflamatorio en tronco y región centro facial (Fig. 2). Se encuentra soplo regurgitante sistólico en foco mitral, edema con fovea en el tercio distal de las piernas y región perimaleolar y dedos en “palillo de tambor” (Fig. 3).

Se realizó radiografía de tórax que reporta cardiomegalia, corroborado con ecocardiograma transtorácico que revela remodelado excéntrico del ventrículo izquierdo con fracción de eyección conservada e insuficiencia mitral leve. La TAC de abdomen demuestra ligera hepatomegalia y aumento de la densidad del tejido celular subcutáneo en la pared anterior del abdomen. TAC de tórax evidencia engrosamiento localizado del intersticio y bandas de fibrosis en el parénquima pulmonar así como osteofitos en cuerpos vertebrales. Se realizó endoscopia digestiva superior que muestra gastropatía erosiva, esofagitis por reflujo y engrosamiento de los pliegues en la región del antro, bulbo y “C” duodenal (gastropatía hipertrófica). Colonoscopia normal. Serie ósea reporta ensanchamiento de la cortical en diáfisis de huesos largos. RMN cerebral con contraste y énfasis en silla turca detecta foco hipointenso del lado izquierdo de la adenohipófisis, no mayor de 2 mm, compatible con microadenoma hipofisario.

Los análisis de laboratorio mostraron una prueba de tolerancia oral a la glucosa alterada (108 mg/dl en ayuno y 138 mg/dl postcarga glucosada), insulina basal 3 uUI/ml y postcarga 13 uUI/ml, dislipidemia mixta (colesterol total: 238 mg/dl, triglicéridos: 188 mg/dl) así como VSG discretamente aumentada (15 mm/1 hora). Marcadores inflamatorios y de autoinmunidad: PCR ultrasensible, factor reumatoide (látex), anticuerpos anti CCP, anticuerpos antinucleares (ANA) y serología luética negativos. Marcadores tumorales (CA 19-9, alfafetoproteína y CEA) negativos. Las determinaciones hormonales revelan perfil tiroideo sin alteraciones, GH basal: 0,26 ng/ml (en dos oportunidades con resultados similares) IgF-1:228 ng/ml (dentro del rango para su edad) y GH 2horas posterior a carga oral con 75 g de glucosa: 0,025 ng/ml. Exploración de otros ejes endocrinos: prolactina, FSH, LH, testosterona, cortisol am y pm en rango de normalidad. Se concluye en que el microadenoma hipofisario es no funcionante. Se toma muestra para biopsia cutánea en piel redundante de pliegues frontales, que reporta hiperqueratosis epidérmica, infiltrado linfo-plasmocitario en dermis papilar alternado con abundantes fibras colágenas engrosadas y eosinófilas.

Los datos clínicos, radiológicos y patológicos llevaron al diagnóstico de paquidermoperiostosis y el paciente fue referido al servicio de reumatología, siendo tratado con D-penicilamina (250 mg/día) y colchicina (0,5 mg/semana). Presentó una recuperación clínica gradual, mejorando las artralgias y ostealgias, permitiéndole todas las actividades de la vida diaria. Ninguno de los familiares de primer y segundo grado presentaba rasgos fenotípicos de paquidermoperiostosis. Se plantea así mismo el inicio de bifosfonatos orales y octreotide.

## DISCUSIÓN

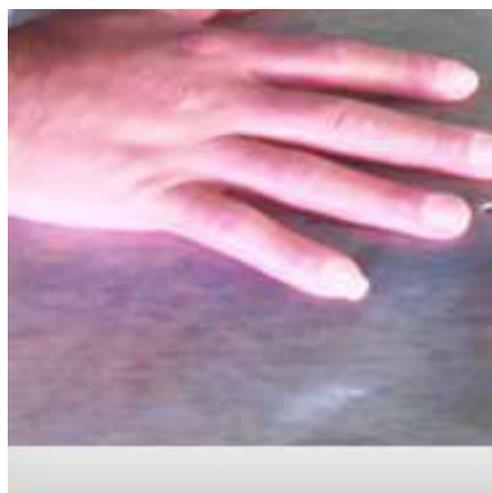
La paquidermoperiostosis es una enfermedad de etiología aún desconocida<sup>1</sup>, con marcado predominio en varones (7-9:1), generalmente con agregación familiar, a través de diversas formas de transmisión, herencia autosómica dominante,



**Figura 1.** Rasgos acromegaloides: prognatismo, surcos nasogenianos pronunciados y piel redundante frontal que se continúa en el cuero cabelludo (cutis verticisgyrata).



**Figura 2.** Lesiones de tipo acné inflamatorio, piel oleosa e hiperhidrosis.



**Figura 3.** Dedos en "palillos de tambor".

recesiva e incluso ligada al X<sup>2,3</sup>. Sin embargo, también se describen casos esporádicos y asociados a malignidad intratorácica, presentándose como síndrome paraneoplásico (cáncer de pulmón y linfomas en su mayoría); en este caso se habla de osteoartropatía hipertrófica secundaria<sup>4</sup>.

Se caracteriza principalmente por manifestaciones cutáneas como engrosamiento de la piel y tejidos subcutáneos (paquidermia), cutis verticisgyrata (surcos cerebriformes en frente y cuero cabelludos), seborrea, hiperhidrosis, acné y edema de miembros inferiores<sup>5</sup>. Manifestaciones osteoarticulares como “dedos en palillos de tambor”, artralgias, ostealgias e incluso poliartritis que acompañan a engrosamiento cortical y del periostio en huesos largos como hallazgos radiográficos<sup>6,7</sup>. Nuestro paciente presentó la mayoría de estas manifestaciones clínicas. Otras manifestaciones incluyen gastritis hipertrófica, ptosis palpebral (poco frecuente), neuropatías compresivas y fracasos medulares.

En cuanto a la etiopatogenia del cuadro, permanece en gran medida desconocida, sin embargo se han documentado avances recientes. Las primeras teorías postulaban a la hipoxia tisular, influencias génicas y factores circulantes, entre ellos GH<sup>8</sup>. Actualmente se maneja el papel protagónico que desempeñan los factores de crecimiento, particularmente el factor de crecimiento derivado de plaquetas (FCDP) y el factor de crecimiento derivado del endotelio vascular (FCEV), de producción tumoral o por alteración en su inactivación por el parénquima pulmonar, ejerciendo efectos proliferativos en fibroblastos de tejidos conectivos; ésto explicaría la buena respuesta que se evidencia en algunos casos con el uso del octreotide<sup>9</sup>. Otras hipótesis plantean altas concentraciones de prostanglandinas E2 (PGE2)<sup>10</sup> y desregulación del sistema osteoprotegerina/RANKL<sup>11</sup>.

El diagnóstico se establece a partir de los hallazgos clínicos, radiográficos e histológicos. Es necesario excluir las formas secundarias de osteoartropatía hipertrófica, que son mucho más frecuentes, 95% casos, especialmente las asociadas a neoplasias

pulmonares en donde el cuadro puede preceder la aparición del tumor y, en menor grado, a hepatopatías, cardiopatías, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y otras neoplasias<sup>12</sup>. Los estudios histológicos de la piel ponen de manifiesto acantosis e hiperqueratosis epidérmica, diversos grados de fibrosis y de ectasia capilar en la dermis, así como fibras colágenas y elásticas engrosadas<sup>13</sup>. En nuestro caso particular, como elemento de confusión, resalta el hallazgo de un microadenoma hipofisario, que acompañado de las manifestaciones clínicas, sugería fuertemente un tumor productor de GH; sin embargo, a la exploración funcional del eje somatotropo entre otros ejes endocrinos, no se encontró alteración alguna, clasificándose como tumor no funcionante.

En cuanto al abordaje terapéutico, es esencialmente un abordaje sintomático. En el caso de las artralgias, artritis y ostealgias se recomienda inicialmente el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), y en el caso de resistencia a los mismos, el uso de prednisona a dosis bajas. Los AINES tienen un efecto conocido en reducir las concentraciones de PGE2, y los efectos vasodilatadores y proliferativos asociados a éste marcador<sup>14</sup>.

Un abordaje atractivo lo constituye el uso de los análogos del receptor de somatostatina (octreotide) que ha demostrado alivio de los síntomas a través de su capacidad de inhibir la producción del FCEV, entre otros factores de crecimiento<sup>15</sup>. La colchicina y los retinoides se usan para mejorar las manifestaciones cutáneas<sup>16</sup>, y recientemente se ha documentado el uso de los bifosfonatos, con una mejoría rápida de los síntomas osteomusculares del cuadro; se plantea que tienen efectos beneficiosos en los niveles circulantes de factores de crecimiento además de sus acciones en el metabolismo óseo<sup>17</sup>; la cirugía plástica se reserva para el tratamiento de los trastornos estéticos significativos (cutis verticisgyrata)<sup>18</sup>.

## CONCLUSIÓN

Se decide realizar el reporte de éste caso por su similitud con la historia natural de la acromegalia,

con la cual comparte muchas de sus manifestaciones clínicas y paraclínicas como facies tosca, prognatismo, cambios acrales, artralgiás, artritis, piel oleosa, dermatitis seborreica, hiperhidrosis, organomegalias (en este caso hepatomegalia), hipertensión arterial, alteración en el metabolismo glucídico y lipídico. Dentro de las manifestaciones imagenológicas e histológicas se señalan: cardiomegalia, osteofitosis vertebral, gastritis erosiva y aumento de fibras colágenas en los tejidos blandos engrosados. Se considera importante el conocimiento de esta entidad como diagnóstico diferencial de la acromegalia, dentro de los síndromes acromegaloide.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Jajic I, Jajic Z, Ozie-Bebek M. HLA antigens and primary hypertrophic osteoarthropathy. *Clin Exp Rheum* 1992;10:74.
- Latos-Bielenska A, Marik I, Kuklic M, Materna-Kiryluk A, Kozlowski K. Pachydermoperiostosis: critical analysis with report of five unusual cases. *J Pediatric* 2007;166:1237-1243.
- Castori M, Sinibaldi L, Mingarelli R, Lachman RS, Rimoin DL, Dallapiccola B. Pachydermoperiostosis: an update. *Clin Genet* 2005;68:477-486.
- Mito K, Maruyama R, Uenishi Y, Arita K, Kawano H, Kashima K, Nasu M. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy associated with non-small cell lung cancer demonstrated growth hormone-releasing hormone by immunohistochemical analysis. *Intern Med* 2001;40:532-535.
- Kerimovic-Morina DJ, Mladenovic V. Primary hypertrophic osteoarthropathy in 32 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2002;10:51-56.
- Diamond S, Momeni M. Primary hypertrophic osteoarthropathy in a patient with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2007;13:242-243.
- Shneerson JM. Digital clubbing and hypertrophic osteoarthropathy: the underlying mechanisms. *Br J Dis Chest* 1987;75:113-131.
- Matucci-Cerinic M, Pignone A, Cagnoni M, Gabbrielli S. Is clubbing a growth disorder? *Lancet* 1991;337:434.
- Angel-Moreno A, Martínez E, Suarez L, Pérez JL. Painful hypertrophic osteoarthropathy treated with octreotide. The pathogenic role of vascular endothelial growth factor (VEGF). *Rheumatology* 2005;44:1327-1328.
- Uppal S, Diggle CP, Carr IM, Fishwick CW, Ahmed M, Ibrahim GH. Mutations in 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase cause primary hypertrophic osteoarthropathy. *Nat Genet* 2008;40:789-793.
- Rendina D, De Filippo G, Viceconti R, Soscia E, Sirignano C, Salvatore M, Della Monica M, Scarano G, Mossetti G. Interleukin (IL)-6 and receptor activator of nuclear factor (NF)-KappaB ligand (RANKL) are increased in the serum of a patient with primary pachydermoperiostosis. *Scand J Rheumatol* 2008;37:225-229.
- Nomori H, Kobayashi R, Kubo A, Morinaga S, Shintani Y, Sano T. Lung cancer containing growth hormone-releasing hormone associated with hypertrophic osteoarthropathy. Case report. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;28:149-152.
- Auger M, Stavrianeas N. Pachydermoperiostosis. *Orphanet Encyclopedia*. 2004:1-8.
- Kozak KR, Milne GL, Morrow JD, Cuiffo BP. Hypertrophic osteoarthropathy pathogenesis: a case highlighting the potential role for cyclo-oxygenase-2-derived prostaglandin E2. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:452-456.
- Nguyen S, Hojjati M. Review of current therapies for secondary hypertrophic pulmonary osteoarthropathy. *Clin Rheumatol* 2011;30:7-13.
- Matucci-Cerinic M, Fattorini L, Gerini G, Lombardi A, Pignone A, Petrini N, Lotti T. Colchicine treatment in a case of pachydermoperiostosis with acroosteolysis. *Rheumatol Int* 1988;8:185-188.
- Jojima H, Kinoshita K, Naito M. A case of pachydermoperiostosis treated by oral administration of a bisphosphonate and arthroscopic synovectomy. *Mod Rheumatol* 2007;17:330-332.
- Monteiro E, Carvalho P, Silva A, Ferraro A. Frontal rhytidectomy: A new approach to improve deep wrinkles in a case of pachydermoperiostosis. *Plast Reconstr Surg* 2003;112:1189-1190.