

## Enfermedad del hueso evanescente en hombro. Reporte de un caso (Síndrome De Gorham-Stout)

MARÍA SOLEDAD URQUIETA<sup>1</sup>, MIGUEL GUTIÉRREZ<sup>2,7</sup>, JAVIERA ARANCIBIA<sup>3</sup>, HAROLD REID<sup>4</sup>, CRISTÓBAL ACUÑA<sup>4</sup>, MAURICIO OYARZO<sup>5</sup>, MARIO SANTAMARINA<sup>6</sup>, JORGE VEGA<sup>7,8</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hemato-Oncología, Hospital Naval Almirante Nef, Viña del Mar, Chile.

<sup>2</sup>Servicio de Medicina, Sección de Reumatología, Hospital Naval Almirante Nef, Viña del Mar, Chile.

<sup>3</sup>Servicio de Medicina, Hospital Naval Almirante Nef, Viña del Mar, Chile.

<sup>4</sup>Servicio de Traumatología, Hospital Naval Almirante Nef, Viña del Mar, Chile.

<sup>5</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Naval Almirante Nef, Viña del Mar, Chile.

<sup>6</sup>Servicio de Radiología, Hospital Naval Almirante Nef, Viña del Mar, Chile.

<sup>7</sup>Servicio de Medicina, Sección de Nefrología, Hospital Naval Almirante Nef, Viña del Mar, Chile.

<sup>8</sup>Departamento de Medicina, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso, Viña del Mar, Chile.

Fuentes de financiamiento: No hubo.

Recibido el 02 de octubre de 2022, aceptado el 12 de enero de 2024.

Correspondencia a:  
Dr. Jorge Vega.  
5 norte 1035, Viña del Mar, Chile.  
jvegastieb@gmail.com

## Disappearing bone disease of the shoulder (Gorham-Stout Syndrome)

*The spontaneous disappearance of a segment of bone in a short period without the existence of a tumoral disease that justifies it is an exceptional event. We report the case of an older adult in whom the upper epiphysis of the right humerus and part of the acromion disappeared in a period of 3 weeks in the absence of a malignant tumor. Bone biopsy revealed osteoclasts, lymphatic vessels, and blood vessels. This disorder was first reported in 1838 and in 1955 it was established as a specific disease by Gorham and Stout. Since then, it has been named in their honor.*

(Rev Med Chile 2023; 151: 1542-1548)

**Keywords:** Osteolysis; Osteolysis, Essential; Shoulder.

### RESUMEN

*La desaparición espontánea de un trozo de hueso en un corto período sin existir una enfermedad tumoral que lo justifique es un hecho excepcional. Se comunica el caso de un adulto mayor en quien en un período de 3 semanas desapareció la epífisis superior del húmero derecho y parte del acromion en ausencia de un tumor maligno. La biopsia ósea reveló osteoclastos, vasos linfáticos y vasos sanguíneos. Este trastorno fue comunicado por primera vez en 1838 y en 1955 fue establecida como una enfermedad específica por Gorham y Stout. Desde entonces lleva sus nombres.*

**Palabras clave:** Hombro; Osteólisis; Osteólisis Esencial.

La desaparición súbita de un segmento del humero después de haberse obtenido previamente una radiografía en que este estaba intacto en menos de un mes es un hecho sorprendente. Ello lleva a plantear un tumor maligno de rápido crecimiento. Sorprendente también es no encontrar células malignas en la biopsia ósea y solo vasos sanguíneos, linfáticos y osteoclastos.

Comunicamos el caso de un paciente que sufrió este trastorno y describimos las características

de esta patología, para que los médicos tengan conocimiento de esta rara afección.

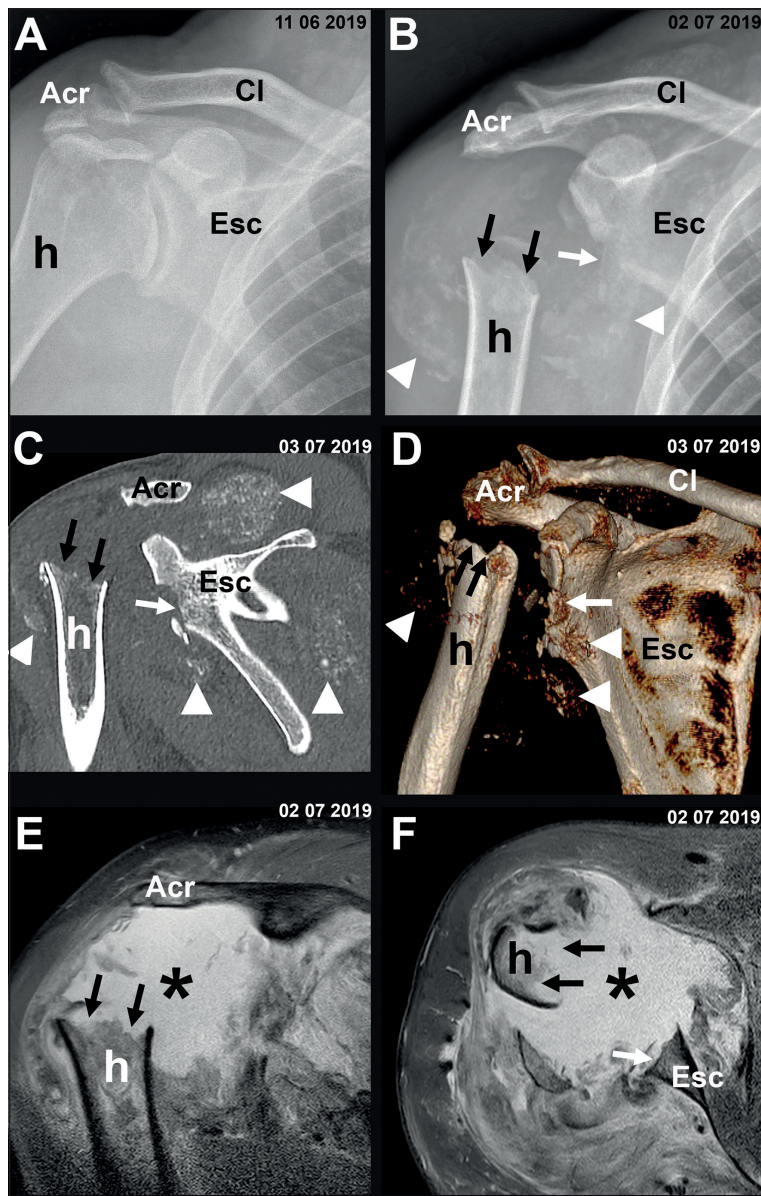
### Cuadro Clínico

Hombre de 72 años, agricultor, con antecedentes de hipertensión arterial, urolitiasis, hiperplasia prostática, apendicectomía, enfermedad renal crónica y enfisema pulmonar.

Ingresó al hospital en julio 2019 por aumento de volumen e impotencia funcional en hombro derecho y edema moderado del brazo y antebrazo. Una radiografía mostró desaparición completa de la epífisis proximal del húmero y de parte inferior de la cavidad glenoidea con aumento de volumen de partes blandas que incluía pequeños fragmentos óseos (Figura 1A). La resonancia magnética mostró las mismas alteraciones (Figura 1C). Tres semanas antes se había tomado una radiografía

del mismo hombro que mostraba ascenso de la cabeza humeral y cambios degenerativos de la articulación glenohumeral (Figura 1B). Desde hacía años sufría de dolores en la zona que habían sido interpretados como secundarios a lesión del manguito de los rotadores.

Al ingreso estaba afebril, eupneico, presión arterial 138/70 mmHg (bajo terapia con losartan) y frecuencia cardiaca 75 por minuto. El resto del examen físico fue normal. Los exámenes mos-



**Figura 1.** Radiografía de hombro derecho (A) con ligeros cambios degenerativos e integridad de la cabeza humeral derecha. Una radiografía efectuada 3 semanas después (B), muestra importante erosión del borde inferior cavidad glenoidea (flecha blanca) de la escápula y de la región metafisaria proximal del húmero derecho (flechas negras) con osteólisis masiva de la cabeza humeral dando el aspecto de un hueso evanescente. Presencia de tenues calcificaciones en partes blandas vecinas (cabezas de flecha). Imágenes en plano coronal (C) y reconstrucción volumétrica (D) de una TC efectuada ulteriormente, donde se observa con más detalle la presencia de las tenues calcificaciones en partes blandas a nivel periarticular (cabezas de flecha), junto a las erosiones a nivel escapular (flecha blanca) y humeral (flechas negras), con desaparición de la epífisis proximal humeral. En las imágenes de RM potenciadas en densidad protónica con saturación grasa coronal (E) y axial (F), se observa que, como consecuencia de la destrucción de la cabeza humeral, la cavidad articular se encuentra ocupada por contenido líquido (\*). Es bien evidente la solución de continuidad ósea humeral (flechas negras) y escapular (flecha blanca). Esc: escápula; Acr: acromion; Cl: clavícula; hum: húmero.

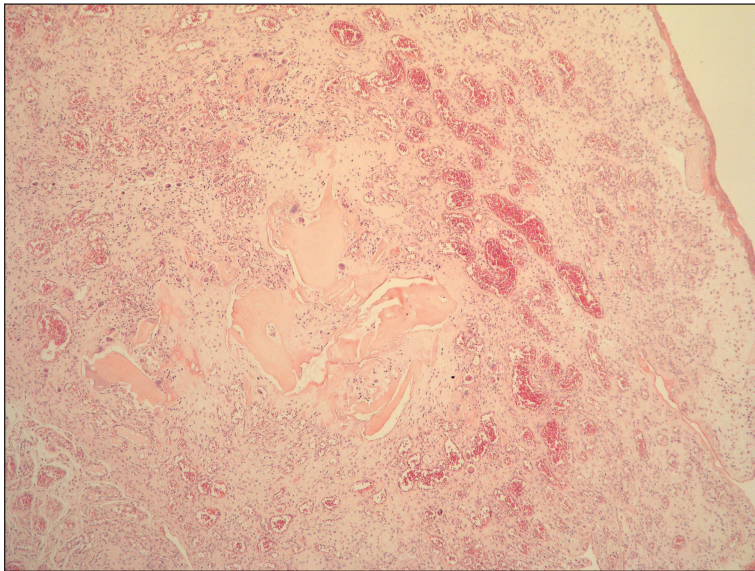
traron anemia, leucocitosis, insuficiencia renal, hipoalbuminemia y elevación de la proteína C reactiva, fosfatasas alcalinas y de la velocidad de sedimentación. La calcemia y fosfemia fueron normales y la concentración de PTH estaba levemente elevada (esperable en insuficiencia renal). Existía proteinuria y no había hematuria (Tabla 1). La cuantificación de inmunoglobulinas evidenció elevación de IgM con normalidad de IgG e IgA y concentraciones elevadas de B2 microglobulina.

Ello hizo plantear las hipótesis de un plasmocitoma o un trastorno linfoproliferativo como responsable de su daño óseo. La electroforesis de proteínas plasmáticas mostró un *peak* monoclonal en las gammaglobulinas, la inmunofijación en sangre y orina evidenció bandas monoclonales IgM kappa. El líquido sinovial tenía 1600 células/mm<sup>3</sup> con predominio de polimorfonucleares, ausencia de cristales en el estudio con luz polarizada y de bacterias.

**Tabla 1. Exámenes de laboratorio de paciente con síndrome de Gorham-Stout**

Hematocrito (%)	26,5
Hemoglobina (g/dl)	8,9
Leucocitos (x mm <sup>3</sup> )	13.100
Plaquetas (x mm <sup>3</sup> )	381.000
Velocidad de sedimentación (mm/hora)	73
Proteína C reactiva mg/L (VN: 0,1-8,2)	84,4
Albúmina (g/dl) (VN: 3,5-5,0)	2,78
Calcemia total (mg/dl)	8,3
Calcio iónico (mg/dl) (VN: 4,49-5,29)	4,57
Fosfemia (mg/dl)	4,3
Fosfatasas alcalinas (U/L) (VN: 98-107)	259
Paratohormona intacta (pg/ml) (VN: 15-68,3)	126,5
TSH (mUI/L) (VN: 0,35-4,94)	0,35
T4L (ng/dl) (VN: 0,7-1,48)	0,84
Nitrógeno ureico (mg/dl)	69,4
Creatininemia (mg/dl)	5,0
Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup> , Bicarbonato (mEq/L) plasmáticos	137/4,8/105/20
Proteinuria 24 horas (mg)	410
Albuminuria 24 horas (mg) (VN: < 30)	86
Sedimento urinario (por campo)	Eritrocitos 4-6, leucocitos 11-15
Urocultivo	Negativo
LDH (U/L) (VN: 125-243)	248
IgG (g/L) (VN: 5,4-20,34)	8,46
IgA (g/L) (VN: 0,7-4,0)	1,37
IgM (g/L) (VN: 0,4-2,3)	6,48
Electroforesis de proteínas plasmáticas	Banda monoclonal en gamma 0,44 g/dl
Inmunofijación en suero	Banda monoclonal IgM Kappa
Inmunofijación en orina	Banda monoclonal IgM Kappa
25 OH vitamina D (ng/ml) (VN: 20-40)	9,1
B2 microglobulinas (mg/L) (VN: 0,8-3,0)	6,38





**Figura 2.** Tejido óseo reemplazado por tejido fibrovascular sin atipias. Se observan trabéculas óseas pequeñas, residuales. No se identifican cristales (HE, 10X).

Se efectuó una biopsia de la tumoración del hombro derecho y se tomó una muestra para citometría de flujo. La primera no obtuvo tejido útil para hacer un diagnóstico y la citometría de flujo no detectó células viables. El mielograma mostró un 4,5% de células linfoides clonales de estirpe B, con inmunofenotipo concordante con un linfoma No Hodgkin de células pequeñas. El PET Scan mostró compromiso exclusivo del hombro derecho con SUV 4,1. Se instaló un catéter para quimioterapia. Se planteó que probablemente se trataba de un plasmocitoma y se inició terapia con bortezomib y dexametasona. Ello produjo disminución del volumen del hombro y disminución de la concentración de IgM. Fue dado de alta a 5 semanas del ingreso programándose continuar con el esquema de quimioterapia en forma ambulatoria. Posteriormente, dado lo informado en la citometría de flujo de la médula ósea, se prescribió rituximab 600 mg mensuales por 3 meses.

La biopsia de médula ósea no mostró signos de neoplasia y una segunda biopsia ósea del hombro derecho, tomada posteriormente, mostró tejido sinovial con proliferación fibrovascular angiomatoide y depósitos de exudado fibrinoso (Figura 2). El tejido óseo mostró fragmentación, resorción y aumento de la actividad osteoclástica con reemplazo de los espacios medulares por tejido fibrovascular. Se concluyó que se trataba

de un síndrome de “hueso evanescente de Gorham-Stout” y se comenzó terapia con denosumab 60 mg cada 6 meses.

En el seguimiento durante los últimos 3 años en forma intermitente ha drenado linfa desde el hombro y una biopsia reciente mostró una sinovitis crónica proliferativa y ulcerada con tejido granuladorio fibrinopurulento con histiocitos y células multinucleadas con depósito de hemosiderina. Próximamente se efectuará radioterapia para intentar la remisión de su enfermedad. El aspecto actual del hombro se muestra en la Figura 3.



**Figura 3.**

## Discusión

La desaparición espontánea de una parte del hombro de este paciente, en un período menor a un mes, hizo plantear que ello era secundario a un tumor que había destruido el hueso. Como la biopsia inicial no dio luces de que tumor se trataba, existía un *peak* monoclonal de IgM y la citometría de flujo de la médula ósea reveló la presencia de linfocitos B monoclonales, se pensó que ello era secundario a un plasmocitoma o a un linfoma no Hodgkin. Por ello recibió quimioterapia dirigida a estas 2 patologías con corticoides, bortezomib y rituximab. La segunda biopsia mostró alteraciones características de la enfermedad de Gorham-Stout y se decidió utilizar denosumab para inhibir la actividad de los osteoclastos, dado que por su nefropatía estaban contraindicados los difosfonatos.

La primera descripción de esta enfermedad ocurrió en 1838 en un paciente que sufrió osteólisis progresiva del húmero<sup>1</sup>. En 1955 L.W.Gorham y A.P.Stout definieron una entidad específica, después de revisar 24 casos que relacionaron la osteólisis con hemangiomatosis<sup>2</sup>. Esta enfermedad ha tenido diversos nombres: osteólisis masiva progresiva, enfermedad de hueso fantasma, osteólisis masiva idiopática, hemangiomatosis con osteólisis masiva y enfermedad de hueso evanescente. Es de baja ocurrencia, habiéndose comunicado alrededor de 350 casos hasta el año 2021<sup>3-5</sup>. Puede producirse a cualquier edad, siendo más frecuente en sujetos jóvenes y no hay predominio de un sexo. La edad promedio es 25 años<sup>3</sup>. Puede comprometer los huesos de la cara, costillas, esternón, vértebras, cintura pelviana, hombros, escápula, clavícula, cráneo, etc<sup>3,6-10</sup>. No hay incidencia familiar ni herencia genética.

Clínicamente se manifiesta por dolor, aumento de volumen, deformación, impotencia funcional y fracturas patológicas no relacionadas con traumatismos<sup>3</sup>. Los síntomas dependen del hueso involucrado. Cuando hay compromiso del tórax puede haber derrame pleural, quilotórax, derrame pericárdico y masas mediastínicas<sup>4</sup>.

Hasta el año 2020 se habían comunicado 37 casos de la enfermedad de Gorham-Stout (EGS) localizada en el hombro, como en este paciente<sup>7,11</sup>.

La etiopatogenia de la EGS es desconocida y solo se han formulado hipótesis en que participan los osteoclastos, osteoblastos, la angiogénesis y linfangiogénesis<sup>3</sup>. El aumento en la cantidad y acti-

vidad de los osteoclastos, así como la angiogénesis y linfangiogénesis que se encuentra en las biopsias de las lesiones, está relacionada con la producción de citoquinas y factores de crecimiento producidos por células mesenquimáticas de la estirpe de los monocitos<sup>12</sup>. La proliferación de vasos linfáticos llenos de líquido reemplaza el tejido graso intramedular normal y puede originar osteólisis por compresión mecánica del hueso. Esta proliferación puede ser secundaria a la disminución en el nivel de factores antilinfangiogénesis que llevan a un crecimiento descontrolado de vasos linfáticos en los huesos de estos pacientes<sup>4,7</sup>. Por otro lado, la actividad de los osteoblastos está disminuida o ausente, no pudiendo contrarrestar la resorción ósea producida por los osteoclastos<sup>13</sup>. Se ha propuesto que una mutación somática de una vía regulatoria de la angiogénesis y otras funciones celulares, como PI3K/AKT/mTOR, podría estar involucrada en la desregulación de mediadores observada en esta entidad<sup>14</sup>.

El diagnóstico es radiológico y puede hacerse con radiografías simples, tomografías computadas, resonancia magnética y PET-Scan<sup>3</sup>. La cintigrafía ósea es útil, mostrando aumento de la captación en áreas de proliferación vascular y linfática y disminución en las áreas de osteólisis y hueso evanescente<sup>3</sup>.

En el diagnóstico diferencial de esta enfermedad están múltiples causas de osteólisis como cáncer primario o metastásico, angiosarcoma, linfangioma, artritis reumatoide, gota, artritis psoriática, necrosis aséptica, hiperparatiroidismo, sífilis, tuberculosis, infecciones bacterianas, mieloma múltiple, histiocitosis de células de Langerhans y enfermedades más infrecuentes<sup>3,11</sup>. Especial mención merece el hombro de Milwaukee, una artropatía destructiva del hombro, frecuentemente bilateral, en personas de edad avanzada y generalmente mujeres, asociado a la presencia de cristales de hidroxapatita en el líquido sinovial. Aunque no pudimos realizar el estudio del líquido sinovial con tinción de rojo de alizarina, pensamos que es muy improbable este diagnóstico en nuestro paciente, por la impresionante rapidez del desarrollo de la osteólisis. En el hombro de Milwaukee, la evolución de la enfermedad suele ser en años o meses. La ausencia de calcificaciones en la radiografía y los hallazgos de la histología también están en contra de este diagnóstico<sup>15</sup>.

Los exámenes de laboratorio son de poca uti-

lidad ya que no hay marcadores específicos con excepción de las fosfatasas alcalinas, que pueden estar elevadas. Heffez et al propusieron 8 criterios útiles en el diagnóstico de esta enfermedad: 1) hallazgo en la biopsia de tejido angiomatoso y linfático con numerosos osteoclastos; 2) ausencia de atipias celulares; 3) ausencia de calcificaciones distróficas y actividad osteoblástica; 4) reabsorción ósea progresiva; 5) ausencia de lesiones expansivas y ulceraciones; 6) ausencia de compromiso visceral; 7) lesiones óseas osteolíticas; 8) ausencia de etiología infecciosa, inmunológica, metabólica, hereditaria y neoplásica<sup>16</sup>.

Se han utilizado numerosos tratamientos farmacológicos para esta afección, tanto en monoterapia como en combinaciones. Entre ellas, vitamina D, calcio, corticoides, interferón alfa 2b, octreotide, bevacizumab, propranolol, testosterona, ciclofosfamida, vincristina, sunitinib, bleomicina, taxol, acetazolamida, hidroxicloroquina y calcitonina<sup>3</sup>. Los difosfonatos se han usado por su rol inhibitorio sobre los osteoclastos y se consideran el tratamiento de primera línea<sup>7,11,17</sup>. Sin embargo, ellos no promueven la formación de hueso ni detienen la angiogénesis. Por ello se han asociado a interferón alfa 2b y a talidomida dado su efecto antiangiogénico<sup>3,18</sup>. Recientemente se ha comunicado el uso de sirolimus con buena respuesta<sup>19</sup> y también denosumab, agente anti-resortivo potente<sup>17</sup>. Otras medidas terapéuticas utilizadas son la cirugía y la radioterapia. Se ha efectuado reemplazo del hombro con prótesis y reparación de la cavidad glenoidea con injerto óseo autólogo proveniente del hueso iliaco<sup>11,20</sup>. Se ha empleado también la radioterapia en dosis moderada, combinada con la terapia farmacológica, ya que ella es capaz de reducir el tamaño de la lesión, detener la angiogénesis y la progresión de la osteólisis<sup>3,11,20</sup>.

En este paciente surge la interrogante si su enfermedad linfoproliferativa de bajo grado tiene alguna relación con su EGS. Hasta la fecha no se ha comunicado ninguna asociación entre ellas por lo que es probable que solo sea una coincidencia.

## Referencias

1. Jackson JBS. A boneless arm. *Boston Med Surg J*. 1838;18:368-9.
2. Gorham LW, Stout AP. Massive osteolysis (acute spontaneous absorption of bone, phantom bone, disappearing bone); its relation to hemangiomatosis. *J Bone Joint Surg Am* 1955;37-A:985-1004.
3. Angelini A, Mosele N, Pagliarini E, Ruggieri P. Current concepts from diagnosis to management in Gorham-Stout disease: a systematic narrative review of about 350 cases. *Efort Open Rev* 2022;7:35-48.
4. Dellinger MT, Garg N, Olsen BR. Viewpoints on vessels and vanishing bones in Gorham-Stout disease. *Bone* 2014;63:47-52.
5. Jangid S, Mittal R, Sharma V, Das AK. Progressive massive osteolysis of the humerus. *J Shoulder Elbow Surg* 2006;15:386-90.
6. Elera-Fitzcarrald C, Ugarte-Gil MF. Gorham-Stout syndrome. A phantom bone disease treated with bisphosphonates. *J Clin Rheumatol* 2020;26:e135-e136.
7. Fares MY, Fares J, Fares Y, Abboud JA. Gorham-Stout disease of the shoulder: clinical, pathologic and therapeutic considerations. *Arch Bone Jt Surg* 2020;8:58-69.
8. Garcia V, Alonso-Claudio G, Gomez-Hernandez MT, Chamorro AJ. Sirolimus on Gorham-Stout disease. Case report. *Colomb. Med (Cali)*. 2016;47:213-6.
9. Moreno-Regidor A, Borrego-Ratero D, de Cabo-Rodriguez A. Síndrome de Gorham-Stout. *Rev Ortop Traumatol* 2004;48:295-7.
10. Dominguez Samaniego SV, Guzman Vega O. Síndrome de Gorham Stout. Caso clínico. *Pediatr. (Asunción)* 2020;47:175-9.
11. Brunner U, Rückl K, Konrads C, Rudert M, Plumhoff P. Gorham-Stout syndrome of the shoulder. *Sicot J* 2016;2:25.
12. Colucci S, Taraboletti G, Primo L, Viale A, Roca C; Valdembri D, et al. Gorham-Stout syndrome: a monocyte-mediated cytokine propelled disease. *J Bone Miner Res* 2006;21:207-18.
13. Rossi M, Buonuono PS, Battafarano G, Conforti A, Mariani E, Algeri M et al. Dissecting the mechanisms of bone loss in Gorham-Stout disease. *Bone* 2020;130:115068.
14. Borst AJ, Nakano TA, Blei F, Adams DM, Duis J. A primer on a comprehensive genetic approach to vascular anomalies. *Front Pediatr* 2020;8:579591.
15. McCarty DJ, Halverson PB, Carrera GF, Brewer BJ, Kozin F. Milwaukee shoulder-association of microspheroids containing hydroxyapatite crystals, active collagenase, and neutral protease with rotator cuff defects. I. Clinical aspects. *Arthritis Rheum* 1981;24:464-73.
16. Heffez L, Doku HC, Carter BL, Feeney JE. Perspectives on massive osteolysis. Report of a case and review of the literatura. *Oral Surg Oral Med and Oral Pathol* 1983;55:331-43.

17. Matsumoto T, Naito M, Hirose J, Nakada I, Morikawa T, Tanaka S. Gorham-Stout syndrome of the shoulder girdle successfully controlled by antiresorptive agents. A report of 2 cases. *JBJS Case Connect* 2019;9:e0285.
18. Mao T, Xu L, Li Z, Sheng J. Use of zoledronic acid combined with thalidomide in the treatment of Gorham-Stout disease. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57:1122-4.
19. Cramer SL, Wei S, Merrow AC, Pressey JG. Gorham-Stout disease successfully treated with sirolimus and zoledronic acid therapy. *J Pediatr Hemotol Oncol* 2016;38:e129-32.
20. Feng L, Yaoping W, Yu X, Zhao W. Gorham's disease: treatment with an autologous iliac bone graft and a reverse total shoulder arthroplasty. *BMC Musculoskeletal Disord* 2019;20:73.