



## Hiperostosis cortical congénita: una causa infrecuente de llanto inconsolable del lactante. Presentación de caso clínico

Ana Braslavsky<sup>a</sup> , María E. López<sup>a</sup>

### RESUMEN

Se presenta el caso de un lactante de 2 meses que fue llevado a consulta varias veces por llanto problemático, inicialmente interpretado como de causa gastrointestinal. Dado que el síntoma persistía, se sospechó de una fractura debido a su asociación con la movilización de los miembros y la palpación de una tumoración en la cara anterior de la tibia derecha. Las radiografías mostraron compromiso poliostótico diafisario y lesiones compatibles con compromiso cortical de huesos largos. Se realizó el diagnóstico operativo de síndrome de Caffey-De Toni-Silverman y se inició el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, lo que resultó en una remisión sintomática. Posteriormente, se confirmó el diagnóstico mediante la identificación de la variante patogénica *COL1A1* en estado heterocigota. Se trata de una patología rara de la cual se estima una incidencia de 48/100 000 y hay menos de 150 casos descritos al momento.

**Palabras clave:** hiperostosis cortical congénita; síndrome de Caffey-De Toni-Silverman; COL1A1; dolor; cólico.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10220>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10220.eng>

**Cómo citar:** Braslavsky A, López ME. Hiperostosis cortical congénita: una causa infrecuente de llanto inconsolable del lactante. Presentación de caso clínico. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(4):e202310220.

<sup>a</sup> Departamento de Pediatría, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Correspondencia para Ana Braslavsky:** [anabraslavsky@gmail.com](mailto:anabraslavsky@gmail.com)

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

**Recibido:** 12-9-2023

**Aceptado:** 8-11-2023



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

## INTRODUCCIÓN

El llanto del lactante en los primeros 2 a 4 meses de vida representa una de las consultas más frecuentes en pediatría, tanto en consultas ambulatorias como en servicios de urgencias. Si bien el problema suele ser benigno y autolimitado en el tiempo, no siempre se trata de una afección trivial.<sup>1</sup>

El antes llamado cólico del lactante, actualmente denominado llanto problemático, se define como cualquier episodio de llanto excesivo, difícil de controlar, que motive a los padres a realizar una consulta, dentro de las 2 semanas a los 4 meses de vida.<sup>2</sup>

Un estudio de cohorte que incluyó un total de 483 lactantes y los siguió prospectivamente hasta los 2 años de vida evidenció que la prevalencia de llanto problemático fue del 19 % a los 2 meses y del 12 % a los 4 meses, y concluyó que la mayoría resuelve dentro de los primeros 2 años de vida.<sup>3</sup>

Solo en algunos casos (entre el 5 % y el 10 %), ese llanto excesivo está relacionado con enfermedades de causa orgánica, como traumatológicas, hormonales, infecciosas y gastrointestinales.<sup>4</sup>

Se presenta un paciente de 2 meses de vida con llanto problemático de causa orgánica genética rara, con una incidencia de 48/100 000<sup>5</sup> y menos de 150 casos descritos.<sup>6</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente varón de 2 meses de edad, primer hijo de pareja no consanguínea, sin antecedentes perinatólogicos de relevancia, nacido a término por cesárea debido a falta de progresión del trabajo de parto.

A los 20 días de vida, estuvo internado en sala general de Pediatría por presentar un episodio de aproximadamente un minuto de duración de ahogo en contexto de alimentación, asociado a hipertensión con rubicundez generalizada con resolución espontánea. Fue interpretado como evento breve resuelto de causa inexplicable (BRUE) de alto riesgo por tratarse de un lactante menor de 1 mes. Se realizaron exámenes de laboratorio que no evidenciaron hallazgos patológicos. Se descartó enfermedad por reflujo gastroesofágico y fue evaluado por el servicio de Neurología por sospecha de episodio convulsivo, el cual se desestimó por presentar electroencefalograma normal.

Luego de este evento, los padres consultaron de manera ambulatoria en reiteradas

oportunidades por llanto inconsolable. Fue interpretado como cólico de origen gastrointestinal y se modificó el tipo de fórmula de alimentación. Por falta de respuesta, realizaron una nueva consulta con otro profesional. Durante la consulta, al interrogatorio dirigido los padres refirieron que el llanto se agravaba al alzarlo o al cambiarle el pañal o la ropa.

Al examen físico, el paciente se encontraba llorando con facies de dolor que se aliviaban en reposo. Permanecía quieto, con los miembros inferiores en abducción, los miembros superiores en extensión con mínima rotación de la cabeza durante el seguimiento ocular y en decúbito ventral no la giraba ni la levantaba; la motilidad de las manos era normal.

A la palpación se evidenció una tumoración en cara anterior de la tibia derecha, sin signos de inflamación en la piel. No presentó ningún otro hallazgo relevante en el resto del examen físico. En la evaluación antropométrica, presentó crecimiento pondoestatural adecuado para la edad.

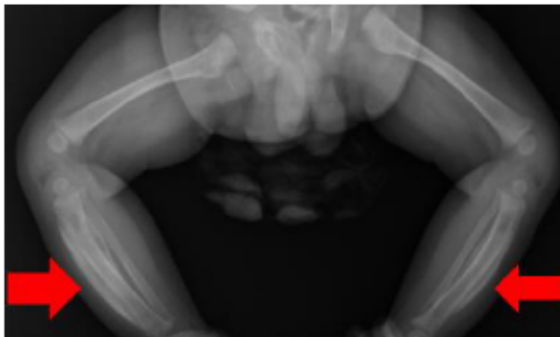
Por sospecha diagnóstica de fractura, a pesar de que los padres negaban la posibilidad de un traumatismo, se solicitaron radiografías. Se evidenció compromiso poliostótico diafisario con lesiones compatibles con compromiso cortical en tibias, húmeros, radios y clavículas (*Figuras 1 y 2*). Se decidió su internación para manejo del dolor y diagnóstico etiológico.

Durante la internación, fue evaluado por los servicios de Traumatología, Endocrinología, Reumatología y Genética. Se realizaron análisis de sangre con fosfatasa alcalina aumentada como único hallazgo positivo. Se descartó sífilis congénita con VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*) del paciente y serologías maternas negativas.

Por la clínica y los hallazgos radiológicos, se arribó al diagnóstico presuntivo de síndrome de Caffey-De Toni-Silverman. Recibió antiinflamatorios no esteroideos para el manejo del dolor y terapia ocupacional para rehabilitación motriz. Dada la buena evolución, se otorgó el alta hospitalaria. Posteriormente, se realizó secuenciación del gen *COL1A1*, que resultó positivo para variante patogénica en el exón 41 c.3040C>T(p.Arg1014Cys) en estado heterocigota, lo que confirmó la hipótesis diagnóstica.

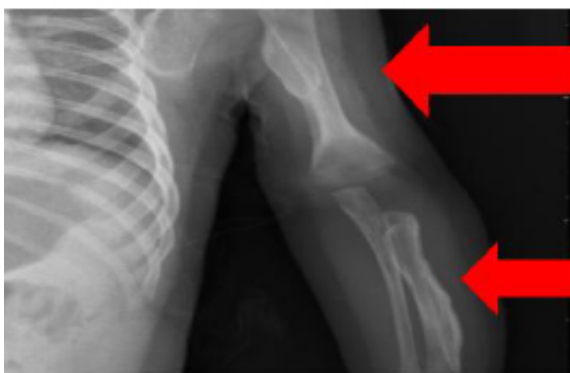
Continuó con el mismo tratamiento durante 5 meses descendiendo la dosis progresivamente. La tumoración de la tibia derecha persistió

**FIGURA 1. Radiografía de miembros inferiores**



*Hiperostosis cortical en ambas tibias.*

**FIGURA 2. Radiografía de miembro superior izquierdo**



*Hiperostosis cortical en húmero y radio izquierdos.*

palpable pero indolora, sin implicancias en el desarrollo neuromadurativo. Continuó con progresión pondoestatural acorde a edad y evolución favorable.

Posteriormente, se estudió a la madre y se detectó la misma variante patogénica. En la actualidad desconoce si presentó síntomas durante la primera infancia y al momento se encuentra asintomática.

**DISCUSIÓN**

El síndrome de Caffey-De Toni-Silverman, también llamado hiperostosis cortical infantil, es una entidad poco frecuente asociada al llanto problemático del lactante. Se estima una incidencia de 48/100 000;<sup>5</sup> hay al momento menos de 150 casos descritos desde su reconocimiento.<sup>6</sup> Sin embargo, dado que su resolución ocurre de manera espontánea en la primera infancia, es probable que esté subdiagnosticada.<sup>7</sup>

Se debe a una mutación causada por la sustitución de arginina a cisteína dentro del

dominio helicoidal de la cadena  $\alpha 1$  del colágeno tipo I en el cromosoma 17q2, que es el formador de fibrillas y se encuentra en la mayoría de los tejidos conectivos; es abundante en huesos, córneas, dermis y tendones.<sup>7</sup> Se produce una neoformación subperióstica masiva que involucra la diáfisis de los huesos largos, como también las costillas, escápulas, mandíbula y clavículas.<sup>8</sup>

Aunque la fisiopatología subyacente de la hiperostosis cortical se desconoce, se sugiere que podría ser desencadenada por la producción endógena de prostaglandinas. Un estudio examinó a pacientes con este síndrome y reveló niveles elevados de prostaglandina E1.<sup>9</sup> Además, varios estudios en neonatos con cardiopatías cianosas antes del nacimiento, quienes recibieron profilaxis de cierre mediante prostaglandinas E1 y E2, indicaron que la mayoría de los pacientes desarrollaron hiperostosis cortical.<sup>10-12</sup> Es relevante destacar que muchos de estos informes subrayan que la hiperostosis cortical tiende a regresar tras la suspensión del

tratamiento con prostaglandinas.

La hiperostosis cortical infantil se caracteriza clínicamente por presentar irritabilidad, fiebre, edema de los tejidos blandos y engrosamiento del hueso cortical subyacente. Presenta hallazgos radiológicos de hiperostosis cortical subperióstica en las diáfisis de los huesos con preservación de las epífisis. En el laboratorio, se evidencia aumento de la proteína C reactiva, eritrosedimentación, fosfatasa alcalina e inmunoglobulinas, que sugieren una enfermedad inflamatoria.<sup>7</sup>

La confirmación se realiza mediante estudios genéticos que evidencien la mutación y su herencia es de tipo autosómico dominante con penetrancia incompleta.<sup>8</sup>

Son diversas las causas que debemos pensar en un lactante con llanto problemático; solamente un 5 % a un 10 % tienen origen orgánico. Dada la alta prevalencia del maltrato infantil, ante un lactante con llanto inconsolable que empeora a la movilización, es mandatorio descartar al examen físico fracturas o lesiones óseas como el origen de su dolor. Al encontrar indicios de estas, se deben solicitar estudios de imágenes para evaluar fracturas, tanto actuales como previas. En reportes de casos, se encontró que el llanto inconsolable en lactantes podría provocar el maltrato por parte de sus cuidadores.<sup>13,14</sup>

Otros diagnósticos diferenciales para tener en cuenta son la hipervitaminosis tipo A, que se caracteriza por dolor óseo e inflamación y el hallazgo de múltiples fracturas; la osteomielitis, que presenta fiebre y alteración de marcadores inflamatorios junto con alteraciones radiológicas no compatibles con las halladas en este paciente;<sup>8</sup> la sífilis congénita, muy poco probable con una serología materna negativa; y tumores óseos que frecuentemente son únicos.

La patología que se presenta es generalmente autolimitada, con resolución espontánea dentro de los 6 meses a 1 año de vida, aunque a veces puede presentarse con remisiones y recaídas ya sea en el mismo sitio o en uno diferente hasta los 2 años de vida.<sup>15</sup> No predispone a ningún tipo de anomalías óseas a largo plazo, por lo que requiere solamente un tratamiento sintomático, como los antiinflamatorios no esteroideos.

La importancia de este caso radica en considerar las causas infrecuentes de un motivo de consulta frecuente, como es el llanto inconsolable en un lactante. Ante el hallazgo

de una tumoración ósea en un paciente con poca probabilidad de maltrato físico, se deben considerar patologías benignas, autolimitadas aunque poco frecuentes, como el síndrome de Caffey-De Toni-Silverman, para no realizar procedimientos invasivos diagnósticos innecesarios. El diagnóstico precoz permite instaurar un tratamiento adecuado y mejorar la calidad de vida del paciente y su familia. ■

### Agradecimientos

A Guillermo Alonso, Lucía Perez, Marcela Paz y Romina Armando, del Departamento de Pediatría del Hospital Italiano de Buenos Aires.

### REFERENCIAS

1. Barr RG, Paterson JA, MacMartin LM, Lehtonen L, Young SN. Prolonged and unsoothable crying bouts in infants with and without colic. *J Dev Behav Pediatr.* 2005;26(1):14-23.
2. Kenny P. Llanto excesivo en los primeros meses de vida. Revisión. *Arch Argent Pediatr.* 2016;114(4):368-74.
3. Wake M, Morton-Allen E, Poulakis Z, Hiscock H, et al. Prevalence, stability, and outcomes of cry-fuss and sleep problems in the first 2 years of life: prospective community-based study. *Pediatrics.* 2006;117(3):836-42.
4. Miller AR, Barr RG. Infantile colic. Is it a gut issue? *Pediatr Clin North Am.* 1991;38(6):1407-23.
5. Ludman A, Bravo M, Mogueillansky S. Descripción del caso presentado en el número anterior: Hiperostosis cortical infantil. Enfermedad de Caffey. *Arch Argent Pediatr.* 2010;108(4):360-2.
6. Nayak C, Prasanna Samal B. Infantile cortical hyperostosis, masquerading as osteomyelitis: a case report with three year follow up and review of the literature. *Int J Contemp Pediatr.* 2015;2(3):249-53.
7. Guerin A, Dupuis L, Mendoza-Londono R. Caffey Disease: In Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM (eds). GeneReviews® [Internet]. Seattle: University of Washington; 2019.
8. Glorieux FH. Caffey disease: an unlikely collagenopathy. *J Clin Invest.* 2005;115(5):1142-4.
9. Heyman E, Laver J, Beer S. Prostaglandin synthetase inhibitor in Caffey disease. *J Pediatr.* 1982;101(2):314.
10. Fernandez M, Gebara E. Hiperostosis cortical neonatal. Un efecto colateral de la administración prolongada de prostaglandinas E1. *Arch Argent Pediatr.* 2011;109(2):154-9.
11. Toledano-Revenge J, Camuña Correa JI, García Fernández L, de la Mata Navazo S. Hiperostosis cortical secundaria a tratamiento crónico con prostaglandinas. *An Pediatr.* 2023;99(1):69-70.
12. Ng RL, Koay HS, Jamil MT. Cortical hyperostosis, rare adverse effect of prostaglandin. *Med J Malaysia.* 2020;75(6):748-9.
13. UNICEF. A League Table of Child Maltreatment Deaths in Rich Nations. *Innocenti Report Card.* 2003;5.
14. Reijneveld SA, van der Wal MF, Brugman E, Sing RAH, Verloove-Vanhorick SP. Infant crying and abuse. *Lancet.* 2004;364(9442):1340-2.
15. Kuty N, Thomas D, George L, John TB. Caffey disease or infantile cortical hyperostosis: a case report. *Oman Med J.* 2010;25(2):134-6.