

HISTOPATOLOGÍA DE UN CASO FORENSE DE HIPEROSTOSIS FRONTAL INTERNA.

HISTOPATHOLOGY OF A FORENSIC CASE OF HYPEROSTOSIS FRONTALIS INTERNA.

SERRULLAF¹, ARIAS MD².

RESUMEN.

La Hiperostosis frontal interna (HFI) es una entidad benigna, de etiología desconocida y significado clínico incierto. Descrita por Morgagni en 1719 afecta fundamentalmente a mujeres mayores. Describimos una paciente de 85 años de edad que presenta HFI como hallazgo incidental de autopsia, no relacionado con la causa de muerte. Macroscópicamente se identifica un engrosamiento óseo frontal, simétrico con respecto a la línea media. Histológicamente este desorden se caracteriza por la presencia de hueso neoformado en la cavidad medular sin mitosis ni células atípicas. Sugerimos como causa de HFI un desequilibrio con ausencia de reabsorción ósea ya que no se identifican osteoblastos. Se necesitan más estudios radiológicos y patológicos para conocer mejor esta patología, las implicaciones clínicas sobre los pacientes así como los aspectos antropológicos y forenses.

PALABRAS CLAVE: HIPEROSTOSIS FRONTAL INTERNA. HISTOPATOLOGÍA. FORENSE.

ABSTRACT.

The Hyperostosis frontalis interna (HFI) is a benign condition of unknown etiology and uncertain clinical significance. Described by Morgagni in 1719 it affects older women. We contribute with a patient 85 aged, having HFI as an incidental autopsy finding unrelated to the cause of death. We identified the frontal bone thickening and symmetrical by the midline. Microscopically, the disorder is characterized by presence of bone in the marrow cavity with lack of mitosis and bizarre tumor cells. We suggest as a cause of HFI an imbalance with no bone resorption therefore osteoblast are not identify. There is a need more radiological and pathological studies for understand this pathology, the clinical implication for patients and anthropological and forensic issues.

KEY WORDS: HYPEROSTOSIS FRONTALIS INTERNA. HISTOPATHOLOGY. FORENSIC.

CONTACTO: Fernando Serrulla Rech. Unidad de Antropología Forense. Instituto de Medicina Legal de Galicia. Hospital de Verín 32600 Verín (Ourense). Tfno: 988599021. e-mail: fernandoserrullarech@hotmail.com

1. INTRODUCCIÓN:

La Hiperostosis Frontal Interna (HFI) es una entidad de etiología desconocida, de carácter benigno con engrosamiento óseo desmesurado. Aunque no es un hallazgo radiológico infrecuente, es de carácter casual en autopsias y apenas mencionado en la literatura patológica actual.

Descrita en 1719 y asociada con Síndrome de Morgagni (HFI, obesidad e hirsutismo), Síndrome de Stewart-Morel (HFI, obesidad y trastornos neuropsiquiátricos) y Síndrome de Troell-Junets (HFI, acromegalia, bocio y diabetes) [1]. Desde entonces se ha asociado con trastornos hormonales, psiquiátricos y endocrinos [2, 3, 4, 5, 6]. Los trabajos más

recientes tienden a considerar este hallazgo de forma independiente [7, 8, 9, 10, 11].

Hershkovitz et al [1] han diferenciado cuatro tipos (A-D) basados en el aspecto, extensión, forma y localización de las lesiones. Puede ser focal o generalizada y habitualmente de distribución simétrica con respecto a la línea media. Macroscópicamente se caracteriza por una proliferación ósea que deforma la superficie interna, con engrosando del cráneo. Histológicamente es una osteogénesis centrípeta a expensas de la tabla interna y del hueso esponjoso.

La prevalencia de la HFI en la población actual en la bibliografía varía entre el 1% y el 18% [1, 2, 4, 5, 12]. Todos los estudios coinciden

1 Médico y Antropólogo Forense.

2 Médico Especialista en Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense.

en que la población diana es de sexo femenino y con edad superior a 60 años [4, 5, 8, 9, 10, 11, 13] aunque hay casos descritos en pacientes más jóvenes [6].

Aunque de etiología desconocida, la mayor parte de los investigadores consideran un desequilibrio hormonal como el origen más probable [5, 7, 14, 15]. Se ha relacionado la estimulación estrogénica prolongada con la activación de los centros de osificación del hueso frontal. Apoyado además por los elevados niveles de estradiol de un paciente varón con Síndrome de Klinefelter con HFI [1, 4]. Queda abierto el debate si la HFI implica una mayor protección frente a la atrofia cerebral senil, al descender el espacio libre dentro de la cavidad craneal, que puede ocasionar síntomas como pérdidas de memoria o dolor de cabeza [7, 16, 17]. La atrofia cerebral en mujeres postmenopáusicas podría ser un desencadenante de la osteogénesis intracraneal (HFI). Por otra parte, las mujeres mayores sin atrofia cerebral no desarrollan este fenómeno.

El estudio de la HFI tiene también interés desde el punto de vista antropológico y forense tanto por el valor identificativo como por la relación que existe con la presencia de trastornos de conducta o la valoración de denuncias por negligencias médicas [18].

2. DATOS DEL CASO:

A) CIRCUNSTANCIAS DE LA MUERTE:

Presentamos el caso de una mujer de 85 años de edad que aparece muerta en su domicilio donde vivía sola asistida por horas por una persona que le ayudaba con la comida y la limpieza. Consta entre sus antecedentes médicos personales el padecer una diabetes tipo II en tratamiento con antidiabéticos orales, artrosis, depresión, hipertensión e hipercolesterolemia todos a tratamiento farmacológico. No tomaba los medicamentos y no comía bien. La cuidadora afirmó que llevaba muchos días dejando la comida prácticamente sin tocar. El levantamiento del cadáver tiene lugar entre 30 y

48 horas después de la muerte. El cadáver aparece tendido boca abajo en el baño del domicilio que estaba cerrado por dentro (Fotografía 1). No hay signos de violencia ni sospecha de criminalidad. Hay intervención judicial y autopsia médico legal.

El cadáver se halla tendido boca abajo en un pequeño aseo sobre una moderada cantidad de líquido claro que parece orina. En el lavabo hay algunos restos de papel de limpieza. La víctima se halla vestida solo con la parte de arriba de un pijama. En el dormitorio la cama está deshecha. En general en toda la casa existe un buen estado higiénico y de orden. En un armario de la cocina hay un gran número de medicamentos la mayoría de ellos sin usar: Valdoxan®, Miolastan®, Pontalgic®, Pravastatina®, Adiro®, Ranilez®, Gelocatil® y Paracetamol®. Encima de la mesa de la cocina hay una caja sin abrir de Valdoxan®. No hay en el domicilio fuentes de monóxido. La familia informa que la víctima no usaba la calefacción. La temperatura del cadáver en axila es de 11°C y la temperatura ambiental 9°C. Rango de temperaturas medias en la estación meteorológica más próxima al lugar en los últimos días: 5,7 a 12,8 °C.

Según la Historia Clínica la víctima consultó en 2003 por un dolor precordial por el que se le practicaron ECG, prueba de esfuerzo y gammagrafía que resultaron negativas. Consta también haber sido operada del túnel carpiano. No constan otros datos de interés.

B) EXAMEN EXTERNO:

El cadáver pesa 55 Kg y mide 155cms. (IMC: 22,89). Presenta externamente en la zona nasal una escoriación con fractura y discreto hundimiento de los huesos propios nasales. El cadáver desprende un peculiar olor alcohólico-dulzón de la orina que empapa la ropa y moja la piel del tronco. Se observan también pequeñas escoriaciones en dorso de la mano derecha, en ambas rodillas y en el dedo gordo del pie izquierdo. Se observa moderada hipotrofia en ambas extremidades inferiores.

FOTOGRAFÍA 1: Aspecto del cadáver en el levantamiento.



C) EXAMEN INTERNO:

En el examen interno destacamos:

1. Tórax: En la apertura del tórax se observa una infiltración hemorrágica subpectoral izquierda pequeña bajo la que se palpa fractura costal. En la retirada del peto se observa la existencia de fracturas costales en los arcos anteriores izquierdos 2º y 3º con extensión de la infiltración hemorrágica a los arcos 1º y 4º. Ambos pulmones se presentan secos al corte y sin contenido en vías bronquiales. Escasa

cantidad de líquido pericárdico de aspecto serosanguinolento. Corazón repleto de sangre con coágulos cruóricos. Llama la atención la existencia de calcificaciones extensas en todos los vasos coronarios que se palpan con facilidad. La disección cardíaca se preserva para el laboratorio. Cavidad pleural sin lesiones.

2. Cuello: Sin lesiones en la disección de planos musculares. Tiroides de aspecto normal. Se identifican 3 paratiroides de tamaño normal. Aparato laringo-hioideo íntegro. Planos prevertebrales sin lesiones.

3. Abdomen: En la retirada del peto abdominal llama la atención la existencia de una discreta adherencia peritoneal en zona del vacío y fosa ilíaca derecha. Estómago con escaso contenido bilioso verde y de aspecto mucoso que se extiende hacia esófago y duodeno. No se identifica tejido pancreático que está sustituido por una masa fibrosa amarillenta de aspecto graso. Bazo friable. Hígado pálido y seco con vesícula biliar a tensión de la que mana pus de color beis claro. En su interior se observan dos cálculos redondeados de unos 2 cm de diámetro cada uno cuyo aspecto es compatible con que sean de colesterol. Uno de ellos está impactado en la salida del colédoco. Peritoneo sin derrame. Llama la atención la escasa cantidad de sangre en el cadáver. Riñones de aspecto discretamente pálido. Suprarrenales de aspecto y tamaño normal. No hay mancha verde en área intestinal.

4. Cráneo: En la apertura del cráneo se observa una pequeña infiltración hemorrágica en cuero cabelludo de la región temporal derecha que no interesa galea. Bóveda integra. La apertura de la bóveda muestra la presencia de hiperostosis frontal interna muy marcada que hace impronta en ambos lóbulos frontales. Espesor del hueso frontal entre 1 y 2 cm. El encéfalo no muestra hemorragias ni desviaciones de la línea media ni herniaciones. Hipófisis sin anomalías aparentes. Se objetiva marcada atrofia cerebral generalizada más llamativa en zona parietal izquierda. En la base se observa una intensa y extensa arterioesclerosis que afecta a todas las arterias de la base en todos los recorridos visibles, especialmente están afectas ambas carótidas internas y cerebrales medias con ateromas calcificados extensos. La sección seriada tras fijación en formol del encéfalo no muestra lesiones salvo el aumento de tamaño ventricular general. Base craneal integra. Hiperostosis frontal que solo afecta al hueso frontal. Macroscópicamente se caracteriza por una proliferación anormal exclusivamente en sentido intracraneal que deforma el contorno interno de la cavidad craneal, simétrica respecto a la línea media, conformando una superficie interna abollonada en el hueso

frontal. El sobrecrecimiento afecta al 25% del hueso frontal con elevación uniforme y de márgenes bien definidos (Tipo B, clasificación Hershkovitz) (Fotografía 2A).

5. Pesos Viscerales: Encéfalo: 1128 gr
Corazón: 390 gr; Pulmón Derecho: 334 gr;
Pulmón Izquierdo: 334 gr; Hígado: 1036 gr;
Bazo: 70 gr; Riñón Derecho: 144 gr; Riñón
Izquierdo: 146 gr. Tiroides: 30 gr; Suprarrenal
derecha: 4 gr; Suprarrenal Izquierda: 3,5 gr.

D) RESULTADOS ANÁLISIS COMPLEMENTARIOS:

1. Químico-toxicológicos: En sangre femoral se encuentra únicamente 0,22 gr/L de Acetona y en orina también Acetona en cantidad de 0,33 gr/L. Según la bibliografía consultada [19], la concentración de acetona en diabéticos controlados es inferior a 0,03 gr/L y además en pacientes con cetoacidosis diabética el rango de niveles de acetona en sangre osciló entre 0,178 gr/L y 0,748 gr/L.

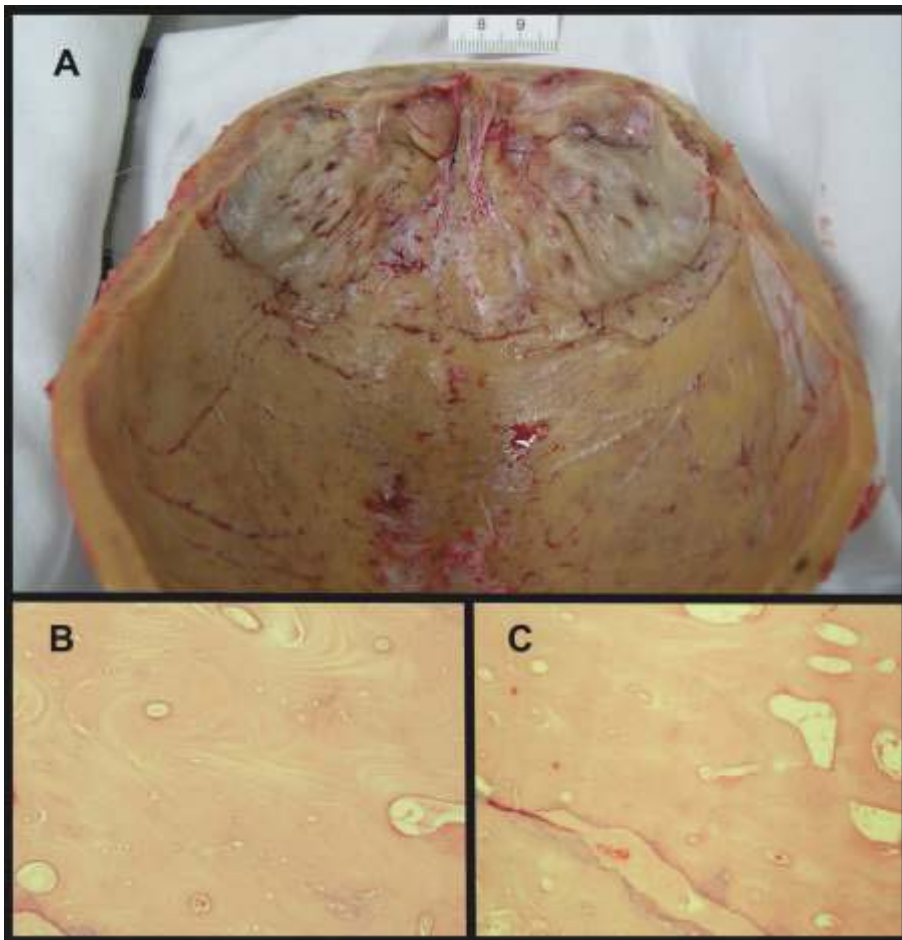
2. Estudio Histopatológico: Se remiten al laboratorio de referencia las siguientes muestras en formol tamponado al 10%: corazón, páncreas, vesícula biliar con colédoco e hígado que se incluyen en parafina y se tiñen con Hematoxilina-Eosina y Tricrómico de Masson. Al laboratorio del Complejo Hospitalario Universitario de Ourense se remite el hueso frontal que se somete a fijación en formol tamponado al 10%, solución decalcificante, incluyéndose en parafina y realizando secciones histológicas. Se tiñen con hematoxilina-eosina (HE), se realiza tinción histoquímica con tricrómico de Masson e Inmunohistoquímica con el anticuerpo Ki67.

El estudio histopatológico de las vísceras enviadas confirma los diagnósticos de: 1) Cardiopatía Isquémica por extensa ateromatosis coronaria con hemorragia y rotura de una placa en Coronaria Derecha. 2) Lipomatosis del páncreas con hallazgo de un microcarcinoma ductal. 3) Colecistitis crónica y 4) Esteatosis macrovacuolar del hígado.

El estudio histológico del hueso frontal (FOTOGRAFÍA 2 B-C) muestra una proliferación en el tejido esponjoso óseo frontal que separa las dos capas del hueso compacto. El nuevo tejido se sitúa entre las trabéculas, sustituyendo al tejido adiposo habitual y engrosando el díploe. Consta de hueso lamelar bien organizado, con patrón concéntrico sobre canales de Havers, en el intersticio se observa

un patrón lineal o depósito de material amorfo calcificado de crecimiento desordenado. Todo ello ocasiona engrosamiento con la formación de prominencias en la tabla interna craneal. Es una verdadera osificación sin deformar el contorno de la tabla externa del hueso craneal. No se observa ni atipia celular ni elevación del índice de proliferación celular (Ki67).

FOTOGRAFIA 2: A: Aspecto macroscópico de la hiperostosis frontal interna durante la autopsia y antes de introducir la pieza en formol. Lesión ósea simétrica y bilateral respecto a la línea media. B: Aspecto microscópico: Incremento del grosor del hueso esponjoso. Hueso lamelar con patrón concéntrico (100 x, tinción H&E); C: Aspecto microscópico: Incremento del grosor del hueso esponjoso. Hueso lamelar con patrón concéntrico (40 x, tinción H&E).



3. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS:

A) RELATIVA A LA HIPEROSTOSIS FRONTAL INTERNA:

A pesar de que la HFI es una entidad sobre la que existen muchos trabajos publicados desde diferentes puntos de vista (histórico, antropológico, médico, endocrinológico, neurológico, radiológico,...) [1, 14, 16, 25], no hay muchos trabajos que estudien el hueso desde el punto de vista histopatológico. Algunos de estos estudios muestran hallazgos similares a los encontrados por nosotros: hueso lamelar bien organizado ocupando el hueso esponjoso del diploe con un patrón intersticial lineal, desorganizado y amorfo [5].

Esta alteración de la arquitectura ósea podría estar ocasionada por una lesión en el hueso por microfracturas o ser consecuencia de una anomalía del desarrollo. En el hueso maduro no hay formación activa de nuevo hueso, ni remodelado, se establece una fase de recambio poco prominente. Los osteoblastos se aplanan y apenas son visibles situándose en aposición con la superficie ósea.

Nosotros postulamos el origen de la HFI como un desequilibrio en la fase de recambio con ausencia de reabsorción ósea, más que una estimulación excesiva o prolongada del hueso con crecimiento desmesurado. Al menos en aquellos casos de HFI de presentación similar al nuestro (mujer posmenopáusica sin estigmas de los Síndromes de Morgagni, Stewart-Morel o Troell-Junets). En el estudio histológico no identificamos osteoblastos. Un crecimiento activo ocasionaría por una parte osteoblastos numerosos y de mayor tamaño, y por otra parte un índice de proliferación celular positivo (Ki 67). Es decir, el hueso frontal crecería en espesor porque existe aposición de tejido óseo que no se acompaña de la normal reabsorción.

Ninguna teoría ha sido plenamente aceptada y su significado clínico sigue siendo incierto. Los desequilibrios hormonales, trastornos endocrinos o psicológicos, los

microtraumatismos, la isquemia, una nutrición deficitaria, la longevidad... todos ellos podrían ser factores relacionados o jugar un papel más importante en el desarrollo de la HFI.

B) RELATIVA A LAS CAUSAS DE LA MUERTE:

La muerte fue considerada una muerte natural. Aunque de interés secundario para el caso consideramos necesario someter a discusión los siguientes aspectos relativos a la causa de la muerte:

1. Intoxicación por cuerpos cetónicos:

Los datos recogidos de las circunstancias de la muerte apoyan la hipótesis de que la víctima era una persona con un importante grado de falta de control de su diabetes lo que pudo ser la causa del incremento del nivel de los cuerpos cetónicos hallados en sangre. Otra cosa diferente es considerar que estos niveles puedan ser o no considerados tóxicos [20-23]. Hay que tener en cuenta que la autopsia se practicó con una data entre 24 y 48 horas tras la muerte luego con posibilidad de existir producción postmortem de cuerpos cetónicos y que los niveles detectados (0,22 gr/L) no son excesivamente elevados para los rangos tóxicos considerados (0,1-0,7 gr/L). Algunos autores sostienen que la producción postmortem de cuerpos cetónicos se relaciona con la coexistencia de alcohol etílico [24] hecho que no ha sido demostrado en nuestro caso. Por lo tanto pensamos que la víctima posiblemente falleció con una intoxicación leve por cuerpos cetónicos.

2. Colecistitis como causa fundamental de muerte:

La autopsia puso de manifiesto la presencia de pus en vesícula biliar y la histopatología confirmó que existía una colecistitis crónica. Aunque la presencia de obstrucción del colédoco por un cálculo aclara el origen de la colecistitis aguda, es posible que la lipomatosis pancreática explicara la colecistitis crónica [25] así como la propia diabetes. Pensamos que en este caso el proceso inicial o desencadenante de los

fenómenos que acabaron con la vida de esta mujer pudo ser esta infección que tuvo que desarrollarse días antes de la muerte.

3. Cardiopatía Isquémica como causa inmediata de muerte: En el curso evolutivo del cuadro clínico de colecistitis crónica y de acuerdo con los criterios de gravedad establecidos por los protocolos clínicos al uso [26] posiblemente la víctima sufrió un grave cuadro de colecistitis aguda cuya fisiopatología pudo facilitar la agravación de su enfermedad cardíaca provocando en última instancia alguna forma de arritmia grave que terminó con la vida de esta mujer.

AGRADECIMIENTOS: Queremos mostrar desde estas líneas nuestro sincero agradecimiento a las Técnicas Superiores en Anatomía Patológica y Citología del Complejo Hospitalario Universitario de Ourense Sagrario Rodríguez Meiriño y María Luisa López Vega por su constante amabilidad en el procesamiento de las muestras.

Bibliografía.

- 1 HERSHKOVITZ, I., GREENWARLD, C., ROTHSCHILD, B.M., et al. Hyperostosis frontalis interna: anthropological perspective. *Am J Phys Anthropol* 1999; 109(3), 303-325.
- 2 DEVRIENDT, W., PIERCECCHI-MARTI, M.D., ADALIAN, P., et al. Hyperostosis frontalis interna: forensic issues. *J Forensic Sci* 2005; 50(1), 143-146.
- 3 KOCABAS, H., SEZER, I., MELIKOGLU, M.A., et al. Hyperostosis frontalis interna in a patient with giant cell arteritis. *Mod Rheumatol* 2008; 18, 181-183.
- 4 RAIKOS, A., PARASKEVAS, G.K., YUSUF, F., et al. Ethio-pathogenesis of hyperostosis frontalis interna: a mystery skill. *Ann Anat* 2011; 193(5), 453-458.
- 5 SHE, R., SZAKACS, J. Hyperostosis frontalis interna: case report and review of literature. *Ann Clin Lab Sci* 2004 Spring; 34(2), 206-208.
- 6 SHAHIM, A.A., ALHOSEINY, S. ALDALI, M. Hyperostosis frontalis interna: An egyptian case referred to the second dynasty (2890-2650 BC) from Tarkhan-Egypt. *The Egyptian Rheumatologist* 2014; 36(1), 41-45.
- 7 WACLWIK, A.J. Hyperostosis frontalis interna. *Arch Neurol* 2006; 63(2), 291.
- 8 TALARICO JR, E.F., PRATHER, A.D., HARDIT, K.D. A case of extensive hyperostosis frontalis interna in an 87-years-old female human cadaver. *Clin Anat* 2008; 21(3), 259-268.
- 9 QUIJANO, S.L., VELASCO, F.J. Hiperostosis frontal interna y meningiomas múltiples como hallazgos autopsicos incidentales. Aportación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Esp Pathol* 2015; 48(3), 190-194.
- 10 RUIZ-TAGLE, E. Hiperostosis frontal interna. *Hyperostosis Frontalis Interna. Revista de la Escuela de Medicina Legal* 2012; Feb, 13-17.
- 11 CHAMPION, T., COPE, J.M. A severe case of hyperostosis frontalis interna and multiple comorbidities. *Int J Anat Var (IJAV)* 2012; 5, 76-78.
- 12 DANN S. Metabolic craniopathy: a review of the literature with report of a case with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1951;34:163-202.
- 13 NIKOLIC, S., DJONIC, D., ZIVKOVIC, V., ET al. Rate of occurrence, gross appearance and age relation of hyperostosis frontalis interna in females: a prospective autopsy study. *Am J Forensic Med Pathol* 2010; 31(3), 205-207.
- 14 RÜHLI, F.J., HENNENBERG, M. Are hyperostosis frontalis interna and leptin linked? A hypothetical approach about hormonal influence on human microevolution. *Med Hypotheses* 2002; 58(5), 378-381.
- 15 BARBER, G., WATT, I., ROGERS, J. A comparison of radiological and paleopathological diagnostic criteria for hyperostosis frontalis interna. *Int Osteoarchaeol* 1997; 7(2), 157-164.
- 16 KHANSARE, M.A., DUOME, M., MINTZ, A. Hyperostosis frontalis interna, causing frontal lobe disfunction and refractory headaches. *Neurology* 2014; 82(10), Supplement P3.222.
- 17 RAMCHARDREN, S., LIEBESKIND, D.S., Headache in a patient with Klinefelter's syndrome and hyperostosis frontalis interna. *J Headache Pain* 2007; 8, 342-344.
- 18 M. SUBIRANA DOMÈNECH, M. ORTEGA SÁNCHEZ, J.I. GALTÉS VICENTE Y J. CASTELLÀ GARCÍA. Hallazgo incidental de hiperostosis frontal interna o síndrome de Morgagni asociado a meningiomas. *Cuad. med. forense vol.18 no.2 Sevilla abr.-jun. 2012.*
- 19 RANDALL C BASELT. Disposition of toxic drug and chemical in man. Biomedical Publications. 10th Edition. 2011.
- 20 HESS C, MUSSHOF F, MADEAB. Disorders of glucose metabolism-post mortem analyses in forensic cases: part I. *Int J Legal Med.* 2011 Mar;125(2):163-70. doi: 10.1007/s00414-010-0509-6. Epub 2010 Sep 29. Review. PubMed PMID: 20878417.

- 21 HESS C, WÖLLNER K, MUSSHOFF F, MADEA B. Detection of diabetic metabolism disorders post-mortem--forensic case reports on cause of death hyperglycaemia. *Drug Test Anal.* 2013 Sep-Oct;5(9-10):795-801. doi: 10.1002/dta.1479. Epub 2013 Apr 25. PubMed PMID: 23620079.
- 22 PALMIERE C, MANGIN P. Postmortem chemistry update part I. *Int J Legal Med.* 2012 Mar;126(2):187-98. doi: 10.1007/s00414-011-0625-y. Epub 2011 Sep 24. Review. PubMed PMID: 21947676.
- 23 PALMIERE C. Postmortem diagnosis of diabetes mellitus and its complications. *Croat Med J.* 2015 Jun;56(3):181-93. Review. PubMed PMID: 26088843; PubMed Central PMCID: PMC4500977.
- 24 PALMIERE C, AUGSBURGER M. The postmortem diagnosis of alcoholic ketoacidosis. *Alcohol.* 2014 May-Jun;49(3):271-81. doi: 10.1093/alcal/agt177. Epub 2013 Dec 10. PubMed PMID: 24334515.
- 25 S. MATSUMOTO, H. MORI, H. MIYAKE, H. TAKAKI, T. MAEDA, Y. YAMADA, et al. Uneven fatty replacement of the pancreas: evaluation with CT Radiology, 194 (1995), pp.453-458