

# Enfermedad de Nora. Proliferación osteocondromatosa parostal atípica

## Nora's Disease. Atypical Parosteal Osteochondromatous Proliferation

Alejandra Espinosa<sup>1</sup>, Germán Barbosa<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Grupo de Patología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D.C., Colombia

### Resumen

La proliferación osteocondromatosa parostal atípica es una entidad muy inusual de los dedos de los pies y de las manos, y ocasionalmente, en otros sitios del esqueleto; es, igualmente, una entidad muy infrecuente en nuestro medio; este es el segundo caso reportado en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) de Bogotá, Colombia, y hay menos de 100 casos en la literatura en inglés. Es una entidad a la que fácilmente se olvida o se desconoce, por su rareza, presenta un riesgo importante de error en la mayoría de los casos por sobrediagnóstico. En la actualidad se debate si esta dolencia es o no una verdadera neoplasia, debido al conocimiento más profundo de los mecanismos de condrogénesis y osteogénesis a escala molecular, y que bien podrían transformar la metodología y la nomenclatura del diagnóstico y las modalidades terapéuticas de las neoplasias osteoesqueléticas y de los tejidos blandos. En este trabajo se presenta un caso de enfermedad de Nora, junto con un sucinto resumen de la clínica, las imágenes y los hallazgos en patología quirúrgica, y con una discusión y una actualización sobre el estado del conocimiento de esta enfermedad.

**Palabras clave:** Proliferación de la célula, diagnóstico, patología, osteocondroma, neoplasia ósea, dedos.

### Abstract

Bizarre parosteal osteochondromatous proliferation is a rare disease of the toes and fingers; occasionally occurring at other sites in the skeleton. However, it is highly uncommon in our population: this case is only the second reported at the National Cancer Institute of Colombia, and there are fewer than 100 cases mentioned in the English language literature. In most cases, the risk of over-diagnosis is high. Debate currently centers on whether this ailment is a true neoplasia, in light of what little is known of its chondrogenesis and ossification at the molecular level—greater knowledge of which could transform the diagnostic methodology and nomenclature, as well as therapeutic approaches for the osteoskeletal neoplasia and soft tissues. We present a case of Nora's disease, accompanied by a concise clinical summary with surgical pathology images and findings, along with a discussion on the current state of knowledge of this disease.

**Key words:** Cell proliferation, Diagnosis, Pathology, Osteochondroma, Bone, Neoplasm, Finger.

#### Correspondencia:

Germán Barbosa, Departamento de Patología, Instituto Nacional de Cancerología, Avenida 1ª No. 9-85. Bogotá, Colombia.  
Tel: (571) 3341111.  
Correo electrónico: gbarbosa@cancer.gov.co

Fecha de recepción: 23 de noviembre del 2011. Fecha de aprobación: 02 de agosto del 2011.

## Introducción

La enfermedad de Nora fue descrita por primera vez por Nora en 1983(1). Desde entonces ha tenido una amplia sinonimia (2): osificación heterotópica reactiva, fasciitis parostal, fasciitis osificante, pseudotumor fibro-óseo benigno, tumor óseo pseudomaligno, proliferación osteocondromatosa de tejidos blandos, periostitis reactiva florida, periostitis osificante, tumor óseo pseudomaligno, o miositis osificante, aunque la forma más difundida de denominarla es *proliferación atípica osteocondromatosa*, porque a raíz de ella hay una proliferación exuberante de tejido cartilaginoso, con atipias nucleares en los condrocitos, formación de tejido óseo maduro e inmaduro y una proliferación fibroblástica en una arquitectura parostal.

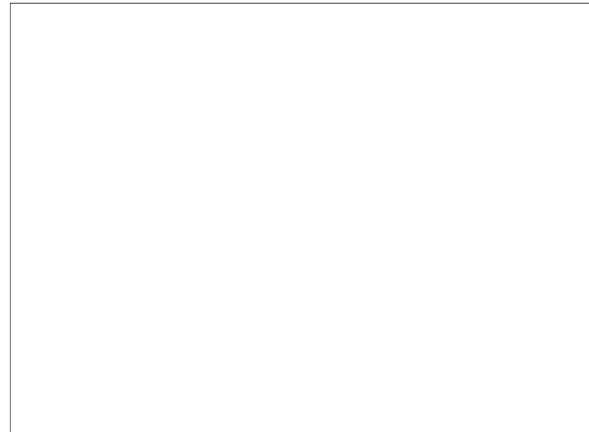
Es una entidad de localización en huesos tubulares cortos (preferentemente, en los dedos de las manos y de los pies), y en pacientes entre la segunda y tercera décadas de la vida (en algunos casos, con un antecedente de trauma), y donde lo más llamativo es la falta de correlación entre el curso de benignidad o la recaída local, sin enfermedad metastásica, así como la atipia de los tejidos cartilagosos, óseos y fibroblásticos observados al microscopio.

Esta enfermedad es muy inusual. Dentro de la literatura en inglés hay menos de 100 casos descritos (3). Este es el segundo caso descrito en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) en sus 76 años de existencia, y no se conoce de publicaciones escritas en Colombia sobre esta enfermedad; posiblemente, por ser una enfermedad tan rara que, eventualmente, un patólogo la puede confundir con un sarcoma de morfología cartilaginosa.

## Caso clínico

Paciente masculino de 23 años de edad, operador de maquinaria pesada, con una sintomatología de 18 meses de evolución por la presencia de una tumoración entre el tercero y cuarto metatarsianos, inicialmente no dolorosa y posteriormente con dolor, con un antecedente no muy claro de trauma. Los rayos X simples de los pies muestran una masa de crecimiento exofítico parostal de contornos lobulados y bien definidos, y constituida por una matriz cartilaginosa con calcificaciones, interpretada como una lesión benigna para algunos observadores de origen condroblástico.

Se interviene quirúrgicamente al paciente resecando dicha masa (figura 1). En Patología se reciben cuatro fragmentos irregulares de un tejido osteocartilaginoso, de 2 cm, en promedio, donde el cartílago recubre el hueso a manera de capuchón, con un espesor de 1 cm, en promedio, y en una localización parostal, donde el tejido óseo es de apariencia esponjosa, con medular grasa, sin invasión por la aparente neoplasia cartilaginosa (Figura 2).



**Figura 1.** Crecimiento proliferativo paraostal con matriz condroide y calcificación en metatarsianos y falanges.

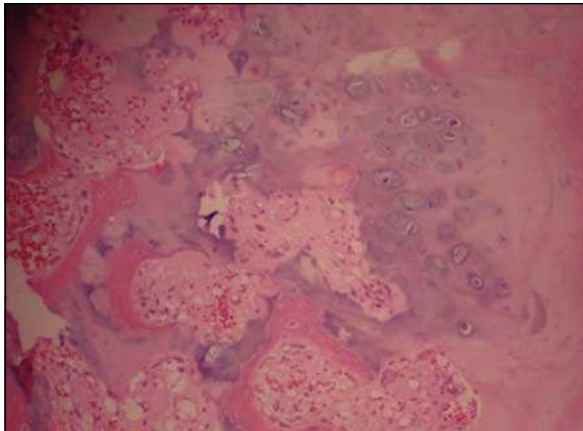


**Figura 2.** Fragmentos de tejido óseo con capuchón cartilaginoso de 1 cm de grosor homogéneo que no infiltra el tejido óseo subyacente.

En la imagen microscópica lo más llamativo es la proliferación parostal de un tejido cartilaginoso con atipia nuclear, que recubre el tejido óseo maduro con una medular grasa y fibroblástica, sin evidencia de osificación osteocondral y con una zona azul en la matriz osteocartilaginosa, con calcificación (figura 3). Al correlacionar la historia clínica, las imágenes y los hallazgos microscópicos el diagnóstico histopatológico es de una proliferación pa-

rostal atípica cartilaginosa de los metatarsianos, o enfermedad de Nora.

En la actualidad el paciente se encuentra en control, después de un postoperatorio sin complicaciones.



**Figura 3.** Proliferación cartilaginosa con atipia nuclear, sin actividad mitótica, y un fondo azul en la matriz condroide.

## Discusión

La proliferación osteocondromatosa parostal atípica o bizarra, descrita por Nora (1), es una enfermedad exostósica derivada de los tejidos parostales, muy exótica, donde el diagnóstico clínico es un reto importante, por ser una enfermedad de los huesos cortos, principalmente los de los dedos y los huesos acrales (2), aunque también se la ha descrito en huesos largos (4-6), como la tibia, el fémur, el cúbito, el radio y las costillas; así mismo, en huesos planos, como la clavícula, el maxilar superior (7) y el hueso temporal (8).

El grupo etario de esta entidad es el de pacientes entre la segunda y la tercera décadas de la vida; el rango es desde los 7 hasta los 74 años (5,6), con una media a los 34 años, descrita en las dos series más largas: la de Meneses y la de García, cada una de ellas, de 65 casos, y en cuyas series no se vio predilección de género ni de etnia, ninguno con enfermedad metastásica y 50% con recaída local (5,6).

Con las imágenes el diagnóstico es otro problema: Sundaram (9) describe algunas pautas que pueden orientar al diagnóstico de enfermedad de Nora, o las proliferaciones periósticas y parostales que simulan malignidad, la conservación de la falange o del metacarpiano o del metatarsiano, la localización parostal y perióstica cuando hay periostitis, la maduración ósea incluso en el curso y el

seguimiento de la enfermedad, la maduración y la presencia de matriz cartilaginosa, y, adicionalmente, un aspecto de importancia para el autor en estas pseudoneoplasias: el edema de los tejidos blandos.

Todo lo descrito, conjuntamente con la clínica y la localización, puede orientar el diagnóstico de la enfermedad de Nora, pero este conjunto también puede simular osteosarcomas parostales (10), tumores glómicos intraóseos de las falanges (11), histiocitomas fibrosos benignos de las falanges (cuyas connotaciones imaginológicas e histológicas difieren de las de los huesos largos [12]), condroblastomas (y ese, precisamente, fue uno de los diagnósticos planteados en el caso objeto de estudio), displasias óseas de las falanges (13), y los tumores neoplásicos verdaderos más comunes en las falanges, que son de origen cartilaginosa.

El diagnóstico de la enfermedad de Nora es histopatológico por su misma definición; es imposible hacerlo por imágenes o por la clínica, porque el criterio en tales casos es la lesión exostósica con atipia nuclear cartilaginosa.

El patólogo debe conocer sobre la existencia de esta enfermedad, pues de lo contrario hace, indefectiblemente, un diagnóstico erróneo de malignidad, al igual que con el resto de las proliferaciones periósticas y parostales de las falanges; el riesgo de error aumenta, además, por la inmadurez y la atipia de sus componentes tisulares, aunadas a la rareza de estos casos, lo cual conlleva inexperiencia y desconocimiento.

En la práctica diaria el patólogo debe tener en cuenta varios diagnósticos diferenciales, y debe saber enfrentarse a situaciones de ambigüedad conceptual, histológica, biológica, genética y molecular, ninguna de las cuales se ha resuelto en la actualidad.

Definir pseudoneoplasia o verdadera neoplasia, benignidad, malignidad o pronóstico incierto, atipia o anaplasia, es una tarea controversial y que aún es objeto de debates en cuanto a varias lesiones de los tejidos osteoarticulares. El criterio diagnóstico en la enfermedad de Nora es: Una proliferación cartilaginosa con atipia que no se correlaciona con la evolución clínica; además, la enfermedad no hace metástasis, pero sí recidiva (benignidad o malignidad).

El criterio de malignidad en la neoplasia del cartilago es la atipia del núcleo, que se correlaciona con el grado de malignidad biológica, pero en la

enfermedad de Nora su biología es diferente. En el concepto de sarcoma parostal existe una graduación histológica desde la diferenciación completa de los tres tejidos (fibroblástico, condroide y óseo), hasta la desdiferenciación correlacionada con la evolución clínica de la neoplasia, pero en la enfermedad de Nora no es aplicable este sistema de graduación.

En su serie de 154 casos de tumores de las falanges, Jiang (14) encontró que los tumores intraóseos más usuales son los encondromas, cuyos parámetros histológicos de benignidad o de malignidad no son los de los huesos largos. La segunda lesión más común, por otra parte, son los quistes óseos simples; especialmente, en los metacarpos. Los condroblastomas son patrimonio de los huesos planos e irregulares de las manos y de los pies, los osteocondromas solo se ven asociados a síndromes de osteocondromatosis múltiple y las lesiones periólicas, parostales y tendosinoviales, se distribuyen en una amplia gama de enfermedades proliferativas pseudotumorales que simulan sarcomas y muy ocasionalmente sarcomas sinoviales.

Teniendo en cuenta la poca definición conceptual y la incertidumbre en su historia natural, siempre surge una pregunta: *¿es la enfermedad de Nora una verdadera neoplasia?*

En la actualidad, gracias a los estudios genéticos y moleculares, se cuenta con mecanismos transcripcionales para el linaje de diferenciación de la condrogénesis y la osteogénesis, con tres factores transcripcionales maestros: Sox9, Runx2 y Osterix. Los estudios con rearrreglos tisulares e inmunohistoquímica demuestran que en los osteoblastomas y los osteomas osteoides, el Runx2 y Osterix cumplen un papel muy importante, con marcada expresión nuclear; solo algunos condroblastomas expresan Osterix. Únicamente Sox9 tiene una marcada expresión en condroblastomas y una débil expresión en osteoblastomas (15).

No hay estudios en la enfermedad de Nora que investiguen el papel del Sox9 como factor transcripcional en su diferenciación condrogénica; lo que sí se conoce son los estudios de Zambrano (16), que describen una translocación constante t(1:17)(q32;q21), son translocaciones t(X;6) que no solo son constantes en la enfermedad de Nora, sino en la enfermedad de Dupuytren y otras exostosis de los dedos, lo que plantea que puede ser una verdadera neoplasia.

Usando bandeado de cromosomas e hibridación in situ con fluorescencia (FISH), Hasegawa (17) encuentra una translocación constante en estas enfermedades: la t(1:17)(q32;q21), y una segunda translocación: t(1:17)(q42;23), localizada en el grupo (X;6); ambas son translocaciones de la misma región, por lo cual este autor piensa en verdadera neoplasia.

Nilsson (18), por otra parte, no solo encuentra la translocación balanceada descrita por Zambrano, sino, también, rupturas puntuales 1q32; además, describe cariotipos anormales de tipo femenino en proliferaciones de curso clínico agresivo. Pese a ello, en la literatura los estudios moleculares de los condrosarcomas y los osteocondromas se dirigen más a tratar el tema de la matriz cartilaginosa rica en metaloproteinasas MMP2 (19) que inducen la hipoxia, activan señales de hipoxia y de estrés e inhiben la anhidrasa carbónica; otros estudios se ocupan de las proteínas parecidas a la parato hormona y a las alteraciones de los genes EXT y HSPG (20) manera como se demostró que sí existen osteocondromas de los tejidos blandos o la desaparición sin explicación de los osteocondromas (21) o la demostración de los factores transcripcionales Sox9 propios de la condrogénesis de los condroblastomas y fibromas condromixoides (22).

Aunque no se encontraron en la literatura revisada estudios sobre la condrogénesis en la enfermedad de Nora, ni estudios de la matriz cartilaginosa o de sus posibles genes homeobióticos, en la actualidad los estudios se dirigen a demostrar que algunas pseudoneoplasias parostales de las falanges pueden ser verdaderas neoplasias: por ejemplo, Akihiko Yoshida, utilizando marcadores de inmunohistoquímica MDM2 y CDK4, demuestran solo expresión en osteosarcomas parostales de bajo grado, osteosarcomas de bajo grado centrales y en la enfermedad de Nora, y no en la miositis osificante, la periostitis proliferativa, la fasciitis ni la periostitis osificante, entidades que histológicamente simulan sarcomas (23).

Lamentablemente, los estudios moleculares de los tejidos que forman el esqueleto han creado más preguntas que respuestas, no solo en los procesos neoplásicos, sino en los fenómenos de inmunidad e inflamación, como la artritis reumatoidea o la vasculitis con fenómenos de artritis, o el papel del hueso y de los tejidos tendosinoviales en mecanismos inmunológicos.

En la inmunoosteología se han encontrado paradojas como la expresión ambigua de proteínas y moléculas que intervienen en procesos inflamatorios,

descritos también en neoplasias, y donde, tanto en un escenario como en el otro, tienen lugar comportamientos contradictorios: la misma proteína puede ser un activador de procesos de proliferación, o un inhibidor de ellos (24).

## Conclusión

Antes de enfrentarse a un tumor de los dedos un patólogo debe conocer, en primer lugar, la clínica del paciente; en especial, la edad, la evolución y los antecedentes familiares, así como los antecedentes de trauma; y debe estar en capacidad de ser interlocutor con el ortopedista o el cirujano de la mano tratante. En segundo lugar, el patólogo debe dominar la lectura de las imágenes, para que pueda interactuar adecuadamente con el radiólogo. Como tercera medida, debe tener información suficiente y precisa de la localización anatómica, intraósea, cortical, parosteal, perióstica, tendosinovial y de los tejidos blandos. En cuarto lugar, está obligado a saber que los criterios histológicos de benignidad, de malignidad y de pseudoneoplasia no son iguales a los descritos en los huesos largos.

Lo más importante y pragmático en la labor diaria del personal de salud es conocer este tipo de enfermedades y su exclusividad diagnóstica por su localización, a pesar de su rareza y de su atipia nuclear (por ejemplo, solo hasta 2008 se describió en primer caso en Rusia) (4); se debe minimizar el riesgo de cometer errores que pueden tener consecuencias tales como mutilaciones innecesarias, terapias tóxicas inconvenientes o irradiaciones con secuelas permanentes. Es mejor tener en cuenta que la mayoría de los tumores parosteales y periósticos de los dedos son pseudoneoplasias, así parezcan sarcomas de alto grado al microscopio.

## Referencias

- Nora FE, Dahlin DC, Beabout JW. Bizarre paraosteal osteochondromatous proliferation of the hands and feet. *Am J Surg Pathol.* 1983;7:245-50.
- Neumann DR, Dorn U. The interesting case: Nora's lesion of the big toe. *Z Orthop Unfall.* 2007;145:327-30.
- Kraft D, Hailer NP, Nora's lesion at the second metacarpal bone of a twelve-year-old female. *Z Orthop Ihre Grenzgeb.* 2006;144:228-31.
- Makhson AN, Bulychева IV, Kuz'min IV. Abnormal (bizarre) paraosteal osteochondromatous proliferation (Nora's disease). *Arkh Patol.* 2008;70:35-8.
- Meneses MF, Unni KK, Swee RG. Bizarre parosteal osteochondromatous proliferation of bone (Nora's lesion). *Am J Surg Pathol.* 1993;17:691-7.
- García-Alvarez F, Laclériga AF, Bueno AL, et al. Bizarre parosteal osteochondromatous proliferation. Difficulty in diagnosis. *Chir Organi Mov.* 1999;84:179-82.
- Shankly PE, Hill FJ, Sloan P, et al. Bizarre parosteal osteochondromatous proliferation in the anterior maxilla: report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999;87:351-6.
- Ly JQ, Bui-Mansfield LT, Taylor DC. Radiologic demonstration of temporal development of bizarre parosteal osteochondromatous proliferation. *Clin Imaging.* 2004;28:216-8.
- Sundaram M, Wang L, Rotman M, et al. Florid reactive periostitis and bizarre parosteal osteochondromatous proliferation: pre-biopsy imaging evolution, treatment and outcome. *Skeletal Radiol.* 2001;30:192-8.
- Krishna Swaroop DS, Bai SJ, Shanthi V, et al. Osteochondroma-like parosteal osteosarcoma. *Indian J Pathol Microbiol.* 2008;51:58-60.
- Lau YY, Ho PC, Tse WL, et al. Intraosseous glomus tumor treated by toe-to-finger transfer: case report. *J Hand Surg Am.* 2009;34:710-4.
- Basarir K, Saglik Y, Yildiz Y. Benign fibrous histiocytoma of the hand: a case report and literature review. *Hand Surg.* 2008;13:99-102.
- Hatanaka H. Monostotic fibrous dysplasia of the middle phalanx. *Hand Surg.* 2007;12:91-95.
- Jiang ZM, Zhang HZ, Chen JQ, et al. Clinicopathologic analysis of 154 cases of tumors and tumor-like lesions in the bones of hands and feet. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2003;32:417-21. [Artículo en chino].
- Dancer JY, Henry SP, Bondaruk J, et al. Expression of master regulatory genes controlling skeletal development in benign cartilage and bone forming tumors. *Human Pathol.* 2010;41:1788-93.
- Zambrano E, Nosé V, Perez-Atayde AR, et al. Distinct chromosomal rearrangements in subungual (Dupuytren) exostosis and bizarre parosteal osteochondromatous proliferation (Nora lesion). *Am J Surg Pathol.* 2004;28:1033-9.
- Endo M, Hasegawa T, Tashiro T, et al. Bizarre parosteal osteochondromatous proliferation with a t(1;17) translocation. *Virchows Arch.* 2005;447:99-102.
- Nilsson M, Domanski HA, Mertens F, et al. Molecular cytogenetic characterization of recurrent translocation breakpoints in bizarre parosteal osteochondromatous proliferation (Nora's lesion). *Hum Pathol.* 2004;35:1063-9.
- Boeuf S, Bovée JV, Lehner B, et al. Correlation of hypoxic signalling to histological grade and outcome in cartilage tumours. *Histopathology.* 2010;56:641-51.
- Ratcliff JR, Naqvi A, de la Roza G, et al. Soft tissue osteochondroma: case report and immunohistochemistry for parathyroid hormone-related protein. *Ann Diagn Pathol.* 2006;10:222-9.
- Hoshi M, Takami M, Hashimoto R, et al. Spontaneous regression of osteochondromas. *Skeletal Radiol.* 2007;36:531-4.
- Konishi E, Nakashima Y, Iwasa Y, et al. Immunohistochemical analysis for Sox9 reveals the cartilaginous character of chondroblastoma and fibroma chondromixoid of the bone. *Hum Pathol.* 2010;41:208-13.
- Yoshida A, Ushiku T, Motoi T, et al. Immunohistochemical analysis of mdm2 and cdk4 distinguishes low-grade osteosarcoma from benign mimics. *Mod Pathol.* 2010;23:1279-88.

24. Yang CM, Luo SF, Hsieh HL, et al. Interleukin-1beta induces icam-1 expression enhancing leukocyte adhesion in human

rheumatoid arthritis synovial fibroblasts: involvement of erk, junk, ap-1, and nf-kappab. *J Cell Physiol.* 2010;224:516-26.