# Síndrome de Goldbloom: síndrome febril prolongado con disproteinemia. Caso clínico

Goldboom's syndrome: prolonged febrile syndrome with dysproteinemia. Case report

Dra. Mercedes G. Vázquez<sup>a</sup>, Dr. Pablo N. Affranchino<sup>a</sup>, Dra. Andrea Schon<sup>a</sup>, Dr. Eduardo Otero<sup>b</sup>, Dr. Pablo Young<sup>c</sup> y Dra. Patricia Breyter<sup>a</sup>

#### **RESUMEN**

El síndrome de Goldbloom es una rara entidad clínica de etiología desconocida que ocurre casi exclusivamente en pediatría. Consiste en un síndrome febril prolongado con hiperostosis perióstica y disproteinemia, que, con frecuencia, simula una patología hematooncológica o linfoproliferativa. El diagnóstico se hace por exclusión de las diferentes causas de dolor de los huesos y se asocia a hipergammaglobulinemia, hipoalbuminemia, eritrosedimentación acelerada e imágenes radiológicas de periostitis. La sintomatología, la radiología y los parámetros de laboratorio remiten en un tiempo variable, que va, habitualmente, de los 3 a los 12 meses. Se presenta a un paciente de 6 años con dolores óseos difusos, hiperostosis perióstica, síndrome febril prolongado de 8 meses de evolución, pérdida de peso y reactantes de fase aguda elevados con disproteinemia (hipergammaglobulinemia e hipoalbuminemia). Debe considerarse el síndrome de Goldbloom en un paciente con las manifestaciones descritas luego de la exclusión de la patología infecciosa, hematooncológica e inflamatoria de otra causa.

Palabras clave: síndrome de Goldbloom, síndrome febril prolongado, fiebre de origen desconocido, hiperostosis perióstica idiopática, disproteinemia.

#### **ABSTRACT**

Goldbloom syndrome is a rare clinical entity, of unknown etiology that happens almost exclusively in pediatric population. It is a prolonged febrile syndrome with periosteal hyperostosis and dysproteinemia, and often simulates an hematooncology or lymphoproliferative disease. The diagnosis is to rule out the different causes of bone pain associated with hypergammaglobulinemia, hypoalbuminemia, high erythrocyte sedimentation rate and periostitis at the radiographies. Symptomatology, radiology and laboratory parameters refer in a variable time, usually from 3 to 12 months.

We report the case of a six-year-old boy with diffuse bone pain, prolonged febrile syndrome (of 8 months of evolution), weight loss and elevated acute phase reactants with dysproteinemia (hypergammaglobulinemia and hypoalbuminemia). Goldbloom syndrome should be considered in patients with prolonged febrile syndrome and cortical hyperostosis after the exclusion of infectious, lymphoproliferative or inflammatory disease.

Key words: Goldbloom syndrome, prolonged febrile syndrome, fever of unknown origin, idiopathic periosteal hyperostosis, dysproteinemia.

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e331

**Cómo citar:** Vázquez MG, Affranchino PN, Schon A, et al. Síndrome de Goldbloom: síndrome febril prolongado con disproteinemia. Caso clínico. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(2):e331-e335.

## INTRODUCCIÓN

La hiperostosis cortical idiopática con disproteinemia o síndrome de Goldbloom (SG) es un síndrome de etiología desconocida del cual existen pocos casos en la literatura médica desde el reporte original de Goldbloom y col. en 1966.<sup>1</sup>

Se trata de un síndrome febril prolongado con hiperostosis perióstica y disproteinemia (la cual consiste en una ligera hipoalbuminemia e hipergammaglobulinemia), que, con frecuencia, simula una patología hematooncológica o linfoproliferativa. El diagnóstico se hace por exclusión de las diferentes causas de dolor óseo asociado a hipergammaglobulinemia, hipoalbuminemia, reactantes de fase aguda aumentados e imágenes radiológicas de periostitis. La sintomatología, la radiología y los parámetros de laboratorio remiten en un tiempo variable, habitualmente, de 3 a 12 meses, aunque se describen períodos más prolongados, en especial, en la resolución del dolor.<sup>1-5</sup>

Se presenta a un paciente de 6 años con diagnóstico final de SG atendido en el Hospital Garrahan.

## CASO CLÍNICO

Niño de 6 años, sin antecedentes clínicos de relevancia, que consultó inicialmente por

Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Correspondencia:

Dr. Pablo N. Affranchino: affranchino@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 9-8-2017 Aceptado: 11-10-2017

a. Área ambulatoria, Servicio de Mediano Riesgo.

b. Servicio de Diagnóstico por Imágenes.

Hospital de Pediatría J. P. Garrahan. c. Clínica Médica, Hospital Británico.

síndrome febril prolongado, asociado a dolor exquisito en la cara anterior de ambas tibias y dolor mandibular bilateral. Concurrió a la primera consulta y refirió 16 días de fiebre con 2-3 registros diarios entre 38,5 °C y 39 °C. Durante la evolución del cuadro, agregó dolor en ambos codos, impotencia funcional de los miembros inferiores, astenia y pérdida de 3 kg de peso.

Como antecedente reciente, presentó catarro de la vía aérea superior 15 días antes de iniciar los síntomas. No se registraron antecedentes familiares de importancia.

Como datos positivos al momento del examen físico, se evidenció palidez cutáneo-mucosa, dolor ante la compresión de ambas tibias y en el maxilar inferior. No presentó signos de inflamación en las articulaciones.

Los exámenes complementarios arrojaron los siguientes resultados: recuento normal de leucocitos (6360/mm³); anemia normocítica normocrómica (hemoglobina: 10,2 g/dl; volumen celular medio –VCM–: 77,6; concentración de hemoglobina corpuscular media –CHCM–: 32); hiperplaquetosis (576 000/mm³); frotis de sangre periférica sin

células inmaduras; reactantes de fase aguda elevados (eritrosedimentación: 83 mm; proteína C reactiva –PCR–: 105 mg/L); hipoalbuminemia (2,78 g/dl); hipergammaglobulinemia (1,48 g/dl); alfa-1 globulina (0,37 g/dl), alfa-2-globulina (1,26 g/dl) y betaglobulina (0,9 g/dl) elevadas respecto a los valores normales para la edad. Los hemocultivos fueron negativos en 3 oportunidades. El test rápido y el cultivo de fauces fueron negativos para estreptococo grupo B. Las serologías para Epstein-Barr, citomegalovirus, Toxoplasma gondii, Bartonella henselae, sífilis, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y virus hepatótropos fueron negativas.

La serología para *Mycoplasma pneumoniae* (inmunoglubulina M) fue positiva en títulos altos en dos oportunidades, lo que sugirió una infección aguda por este germen. La reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*; PCR, por sus siglas en inglés) para el dengue y el derivado proteico purificado (*purified protein derivative*; PPD, por sus siglas en inglés) fueron negativos.

En la Tabla 1, se resume la evolución de los

TABLA 1	L. Evo	lución a	le los	s parámetros d	e la	borat	orio	caracte	erísticos	del	! sindrome de	Goldbloom
---------	--------	----------	--------	----------------	------	-------	------	---------	-----------	-----	---------------	-----------

	Día 16	Día 21	Día 30	Día 45	2º mes	3er mes	4º mes	5º mes	6º mes	7º mes	8º mes
Leucocitos*1	6360	6940	5580	6180	6390	7420	4440	6240	5830	6490	7660
Neutrófilos	72%	53%	55%	64%	70%	51%	42%	48%	52%	44%	30%
Linfocitos	18%	34%	32%	23%	18%	34%	39%	37%	33%	42%	55%
Monocitos	9%	12%	12%	12%	10%	14%	18%	13%	12%	11%	6%
Eosinófilos	1%	1%	1%	1%	2%	1%	1%	1%	3%	7%	9%
Hemoglobina*2	10,4	10,3	9,2	9,2	9,3	8,9	8,9	8,9	8,1	8,9	12
Hematocrito	30,8%	32,3%	27,8%	28,4%	28,2%	29%	29,3%	29,5%	27,7%	29,8%	37,9%
Plaquetas*3	576 000	446 000	532 000	477 000	618 000	617 000	417 000	487 000	598 000	524 000	246 000
ERS*4	105			> 120	> 120	> 120	86	95		98	25
PCR*5	83				94,18	98,22	44,14	74,7	67,87	66,82	1,76
Proteínas*6	6,8			7,5	7,8		9,4			7,8	7,9
Albúmina*7	2,78			2,92	3		3,69			3,12	
Alfa-1-globulina*8	0,37			0,47	0,51		0,5			0,43	
Alfa-2-globulina*9	1,26			1,52	1,53		1,52			1,4	
Betaglobulina*10	0,9			0,98	1,11		1,17			0,96	
Gammaglobulina*11	1,48			1,61	1,61		2,52			1,89	1,71
A/G	0,69			0,64	0,62		0,65			0,67	

Obsérvese la ausencia de leucocitosis, la anemia, la hiperplaquetosis, el aumento de la eritrosedimentación, la proteína C reactiva y la disproteinemia.

<sup>\*1</sup> Leucocitos/mm³. \*2 Hemoglobina (g/dl). \*3 Plaquetas/mm³. \*4 PCR: proteína C reactiva (mg/L).

<sup>\*5</sup> ERS: eritrosedimentación (mm/hora). \*6 \*7 \*8 \*9 \*10 \*11 g/dl. A/G: albúmina/globulinas.

parámetros de laboratorio desde el inicio de los síntomas hasta su normalización.

La radiografía de tórax fue normal. Las radiografías comparativas de ambos miembros inferiores no presentaron hallazgos patológicos.

Con estos resultados, se realizó un tratamiento durante 14 días con claritromicina (por serología IgM positiva para *Mycoplasma pneumoniae*) sin respuesta clínica, con persistencia de los síntomas.

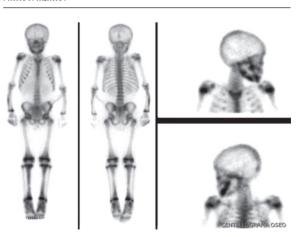
Continuando con el estudio de la fiebre de origen desconocido, se realizaron ecocardiograma doppler, sin patología estructural ni presencia de vegetaciones, ecografía abdominal, evaluación oftalmológica con lámpara de hendidura, tomografía axial computarizada (TAC) de tórax, abdomen y pelvis, y resonancia magnética nuclear (RMN) corporal, sin hallazgos patológicos. Se realizó, además, una punción-aspiración de la médula ósea en 3 oportunidades, que descartó la enfermedad oncohematológica.

El centellograma óseo corporal total mostró un aumento de la fijación del radiotrazador en los cúbitos, las tibias y el maxilar inferior (*Figura 1*).

Las nuevas radiografías de huesos largos evidenciaron signos de periostitis difusa en las mismas zonas (*Figura* 2). La tomografía por emisión de positrones (positron emission tomography scan; PET Scan, por sus siglas en inglés) informó focos hipermetabólicos óseos (*Figura* 3).

Finalmente, discutiendo el caso en forma multidisciplinaria, tras siete meses del inicio del síndrome febril, se arribó al diagnóstico de

Figura 1. Centellograma óseo corporal total. En la fase ósea, hipercaptación difusa del radiofármaco en las tibias y el maxilar inferior en toda su extensión. El resto de las estructuras óseas, con normal distribución del radiotrazador



SG por presentar los hallazgos característicos de esta patología: síndrome febril prolongado asociado a dolor óseo con manifestación radiológica de periostitis y laboratorio compatible (anemia, reactantes de fase aguda elevados y disproteinemia).

Los síntomas remitieron espontáneamente y en forma progresiva luego de siete meses de haberse iniciado el cuadro. En primer término, cedió la fiebre, luego los dolores óseos y, alrededor del octavo mes, mejoraron los parámetros de laboratorio, lo que evidenció también la normalización radiológica.

El abordaje del paciente y los estudios complementarios se realizaron en forma ambulatoria, con el acompañamiento sustancial del niño y la familia.

Actualmente, al año del cuadro, permanece asintomático, con controles pediátricos periódicos y realizando sus actividades habituales.

FIGURA 2. Radiografía de los miembros inferiores con evidencia de refuerzo perióstico de ambas tibias compatible con periostitis (flechas blancas)



### **DISCUSIÓN**

Los primeros dos pacientes fueron descritos hace 51 años por Goldbloom. Contaban con 10 y 14 años, respectivamente, y un cuadro viral precedió la aparición de dolor óseo, pérdida de peso, fiebre y periostitis. Se diferenció de la enfermedad de Caffey por la aparición de hipergammaglobulinemia, hipoalbuminemia, que los autores denominaron disproteinemia.¹ Los pacientes fueron seguidos por 5 años para determinar su evolución.

En nuestro país, Bernztein y Lejarraga publicaron el reporte de un niño de 5 años con SG, que se presentó como un síndrome febril prolongado de 9 meses de evolución y dolores óseos. Al cabo del 5º mes de evolución, aparecieron induraciones calientes y profundas en las extremidades proximales de ambas tibias. Presentó disproteinemia. Las radiografías mostraron hiperostosis cortical y la centellografía, un aumento de la captación del material radionucleico en las zonas afectadas. La enfermedad se prolongó por 2 años, con una mejoría progresiva y total.<sup>2</sup>

Posteriormente, fueron publicados reportes de casos aislados de esta entidad, y no se conoce, hasta el momento, la causa que la origina. La etiología viral es la más probable como gatillo de la enfermedad, aunque se han reportado algunos casos con evidencia de enfermedad estreptocócica. En nuestro paciente, se evidenció una serología francamente positiva para *Mycoplasma pneumoniae*, lo cual no ha sido reportado previamente en la literatura. Si bien no es posible relacionar etiológicamente dicho microorganismo con el SG, se puede inferir como posible desencadenante, pero sin tener la certeza.

El diagnóstico de la enfermedad se hace sobre la base de datos clínicos, radiológicos y de laboratorio, además de excluir las diferentes causas de dolores óseos, síndrome febril prolongado, hiperostosis perióstica y anemia más disproteinemia.<sup>8,9</sup>

Se presenta en pacientes pediátricos entre los 3 meses y los 15 años con fiebre prolongada a la que se asocian dolores óseos intensos en los huesos largos y las mandíbulas, que, en general, son desproporcionados con respecto a los hallazgos clínicos y radiológicos. Presentan importante descenso de peso por anorexia sumada a astenia.<sup>10</sup>

El signo radiológico típico es la periostitis que afecta los huesos largos (el fémur, el húmero, la tibia y el peroné) y, con menos frecuencia, compromete los huesos cortos,

Figura 3. Tomografía por emisión de positrones. Obsérvense los focos hipermetabólicos óseos en el olécranon, el radio izquierdo, la tibia derecha y el tarso bilateral (flechas amarillas)









como la mandíbula. Los cambios radiológicos solo involucran el periostio. Es infrecuente que comprometa la médula ósea.

Pueden ser útiles tanto la radiografía, el centellograma o la tomografía para observar las lesiones óseas. En el último tiempo, se ha empleado la RMN con secuencia STIR (*short time inversión recovery*), con buenos resultados.<sup>7</sup>

Los datos de laboratorio están siempre presentes y ayudan al diagnóstico, aunque no hay ninguno patognomónico. Estos son la hipergammaglobulinemia, la hipoalbuminemia, el aumento de alfa-1, alfa-2 y betaglobulinas y la anemia normocítica y normocrómica, hiperplaquetosis, eritrosedimentación y PCR elevadas.

Los diagnósticos diferenciales incluyen las enfermedades con anemia, pérdida de peso, síndrome febril y dolores óseos con periostitis. Se deben tener en cuenta los síndromes linfoproliferativos, en especial, la leucemia linfoblástica aguda, los linfomas, los síndromes hemofagocíticos, los tumores óseos malignos con metástasis, la drepanocitosis, la enfermedad de Gaucher, la osteomielitis multifocal crónica e infecciones, como tuberculosis o sífilis.<sup>11,12</sup>

La enfermedad de Caffey o hiperostosis cortical infantil tiene los mismos signos radiológicos, pero afecta, con mayor frecuencia, los huesos cortos, como la mandíbula y la escápula. Dicha enfermedad se presenta en edades más tempranas y no ocurre con la disproteinemia característica del SG.<sup>13</sup>

El tratamiento es sintomático con antiinflamatorios no esteroideos. La evolución es favorable, como lo demuestran los casos reportados y seguidos a largo plazo (5 años). La resolución de los síntomas clínicos y los signos de laboratorio es completa en un tiempo variable. En pocos casos, se han administrado corticoides o colchicina con buena respuesta. 9-14 Se han reportado casos de persistencia de las imágenes radiológicas hasta por 2 años.

### CONCLUSIÓN

Debe considerarse el SG en un paciente con síndrome febril prolongado, disproteinemia e hiperostosis cortical luego de la exclusión de la patología infecciosa, hematooncológica e inflamatoria de otra causa.

### **REFERENCIAS**

- Goldbloom RB, Stein PB, Eisen A, et al. Idiopathic periosteal hyperostosis with dysproteinemia: A new clinical entity. N Engl J Med 1966;274(16):873-8.
- Bernztein R, Lejarraga H. Hiperostosis cortical idiopática con disproteinemia (síndrome de Goldbloom). Arch Argent Pediatr 1995;93(5):338-42.
- Rodríguez CJ, Horzella RR, Zolezzi PR. Hiperostosis perióstica idiopática transitória con disproteinemia (síndrome de Goldbloom). Rev Chil Pediatr 1989;60(1):36-9.
- Santos S, Estanqueiro P, Salgado M. Goldbloom's syndrome-a case report. Acta Reumatol Port 2013;38(1):51-5.
- Kuwashima S, Nishimura G, Harigaya A, et al. A young infant with Goldbloom syndrome. *Pediatr Int* 1999;41(1):110-2.
- Cameron BJ, Laxer RM, Wilmot DM, et al. Idiopathic periosteal hyperostosis with dysproteinemia (Goldbloom's syndrome): case report and review of the literature. *Arthritis Rheum* 1987;30(11):1307-12.
- Papa R, Consolaro A, Minoia F, et al. Critical role of STIR MRI in early detection of post-streptococcal periostitis with dysproteinaemia (Goldbloom's syndrome). Clin Exp Rheumatol 2017;35(3):516-7.
- 8. Nortjé CJ, Wood RE. Idiopathic periosteal hyperostosis with dysproteinemia (Goldbloom's syndrome): a case report. Dentomaxillofac Radiol 1988;17(1):73-5.
- Grogan DP, Martinez R. Transient idiopathic periosteal reaction associated with dysproteinemia. J Pediatr Orthop 1984;4(4):491-4.
- Gerscovich EO, Greenspan A, Lehman WB. Idiopathic periosteal hyperostosis with dysproteinemia – Goldbloom's syndrome. Pediatr Radiol 1990;20(3):208-11.
- 11. Marwaha RK, Kulkarni KP, Bansal D, et al. Acute lymphoblastic leukemia masquerading as juvenile rheumatoid arthritis: diagnostic pitfall and association with survival. *Ann Hematol* 2010;89(3):249-54.
- Gupta D, Singh S, Suri D, et al. Arthritic presentation of acute leukemia in children: experience from a tertiary care centre in North India. *Rheumatol Int* 2010;30(6):767-70.
- Ludman A, Bravo M, Moguillansky S. Hiperostosis cortical infantil. Enfermedad de Caffey. Arch Argent Pediatr 2010;108(4):360-2.
- 14. Festen JJ, Kuipers FC, Schaars AH. Multifocal recurrent periositits responsive to colchicine. *Scand J Rheumatol* 1985;14(1):8-14.