



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

PERFIL CLÍNICO DE LA EXOSTOSIS MÚLTIPLE HEREDITARIA EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.
ESTUDIO RETROSPECTIVO DEL PERÍODO 1995-2011

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

P R E S E N T A:

LETICIA REYNA JIMÉNEZ

TUTOR DE TESIS:

DRA. MARÍA DE LA LUZ IRACHETA GÉREZ

COTUTOR:

DRA. ROCÍO AIDEE CASTILLO CRUZ





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**PERFIL CLINICO DE LA EXOSTOSIS MULTIPLE HEREDITARIA EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA.**

ESTUDIO RETROSPECTIVO DEL PERIODO 1995-2011



**DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA**



**DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA**



**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



TUTOR DE TESIS:

DRA. MARÍA DE LA LUZ IRACHETA GÉREZ



COTUTOR DE TESIS:

DRA. ROCÍO AIDEE CASTILLO CRUZ

Agradecimientos

A mis profesoras: Dra. María de la Luz Iracheta Gérez por su interés en mi formación como pediatra; a la Dra. Rocío Aidee Castillo Cruz por su paciencia infinita y asesoría metodológica; sin ellas no hubiera habido un final para éste trabajo.

A mi papá, porque gracias a él sé que la responsabilidad se debe vivir como un compromiso de dedicación y esfuerzo; a mi mamá por ser el pilar más importante de mi vida y enseñarme que rendirse no era una opción; a mis hermanas por haberme apoyado de manera incondicional, a pesar de mis ausencias.

A Pedro por ser el compañero de mi vida y el impulso para levantarme día a día; a Paloma que me enseñó lo que puede sentir una madre con un hijo enfermo; a Paola, Pedro y Danna, gracias por alegrar mi vida.

Son muchas las personas que han formado parte de mi vida profesional a las que me encantaría agradecerles su amistad, consejos, apoyo, ánimo y compañía en los momentos más difíciles de mi vida. Algunas están aquí conmigo y otras en mis recuerdos y en mi corazón, sin importar en donde estén quiero darles las gracias por formar parte de mí, por todo lo que me han brindado y por todas sus bendiciones. Para ellos: Muchas gracias y que Dios los bendiga

Índice

Listado de Tablas	3
Listado de Gráficas	4
Resumen Estructurado	5
Antecedentes	6
Planteamiento del problema	20
Justificación	21
Pregunta de Investigación	22
Objetivos	22
Tipo de estudio	23
Resultados	25
Discusión	29
Conclusiones	31
Tablas	32
Gráficas	46
Referencias Bibliográficas	56
Anexos	65

Listado de Tablas

Tabla 1. Distribución según edad y género de los casos de EHM, en el periodo de 1995 al 2011, del Instituto Nacional de Pediatría.	32
Tabla 2. Lugar de origen de los casos de EHM, en el periodo de 1995 al 2011, del Instituto Nacional de Pediatría.	33
Tabla 3. Comportamiento según síntomas y signos de los casos de EHM, en el periodo de 1995 al 2011, del Instituto Nacional de Pediatría.	34
Tabla 4. Presencia de Interpretación Radiológica en los casos de EHM en el periodo de 1995 al 2011, del Instituto Nacional de Pediatría.	35
Tabla 5. Presencia de reporte histopatológico en los casos de EHM en el periodo de 1995 al 2011, del Instituto Nacional de Pediatría	36
Tabla 6. Reporte del estado clínico, en los últimos registros de los expedientes de los casos de EHM en el periodo de 1995 al 2011, del Instituto Nacional de Pediatría.	37
Tabla 7. Total de consultas por tipo de especialidades que han participado en la valoración de los casos de EHM en el periodo de 1995 al 2011, del Instituto Nacional de Pediatría	38
Tabla 8. Clasificación clínica sugerida por E. Pedrini, aplicada a los casos de EHM en el periodo de 1995 al 2011, del Instituto Nacional de Pediatría	39
Tabla 9. Pacientes que acudieron a oncología de los casos de EHM en el periodo de 1995 al 2011, del Instituto Nacional de Pediatría.	40
Tabla 10. Clasificación individual clínica sugerida por E. Pedrini, de los casos más afectados de EHM, en el periodo de 1995 al 2011, del Instituto Nacional de Pediatría.	41
Tabla 11. Tipo de tratamiento en los casos de EHM en el periodo de 1995 al 2011, del Instituto Nacional de Pediatría	42
Tabla 12. Tipo de complicaciones en los casos de EHM en el periodo de 1995 al 2011, del Instituto Nacional de Pediatría.	43
Tabla 13. Número de lesiones y su localización en los casos de EHM en el periodo de 1995 al 2011, del Instituto Nacional de Pediatría.	44
Tabla 14. Tabla-Resumen de los casos de EHM en el periodo de 1995 al 2011, del Instituto Nacional de Pediatría.	45

Listado de Gráficas

Gráfica 1. Distribución por grupos de edades los casos de EHM, en el periodo de 1995 al 2011, del Instituto Nacional de Pediatría. 46

Gráfica 2. Edad al diagnóstico de los casos de EHM en el periodo de 1995 al 2011, del Instituto Nacional de Pediatría. 47

Gráfica 3. Tiempo de seguimiento en los casos de EHM en el periodo de 1995 al 2011, del Instituto Nacional de Pediatría. 48

Gráfica 4. Peso para la edad en niñas de los casos de EHM en el periodo de 1995 al 2011, del Instituto Nacional de Pediatría 49

Gráfica 5. Talla para la edad en niñas de los casos de EHM en el periodo de 1995 al 2011, del Instituto Nacional de Pediatría. 50

Gráfica 6. Peso para la edad en niños de los casos de EHM en el periodo de 1995 al 2011, del Instituto Nacional de Pediatría. 51

Gráfica 7. Talla para la edad en niños de los casos de EHM en el periodo de 1995 al 2011, del Instituto Nacional de Pediatría. 52

Gráfica 8. La asociación entre género y clasificación clínica de los casos de EHM en el periodo de 1995 al 2011, del Instituto Nacional de Pediatría. 53

Gráfica 9. La asociación entre número de lesiones y clasificación clínica de los casos de EHM en el periodo de 1995 al 2011, del Instituto Nacional de Pediatría. 54

Gráfica 10. La asociación entre los antecedentes familiares y clasificación clínica de los casos de EHM en el periodo de 1995 al 2011, del Instituto Nacional de Pediatría. 55

Resumen Estructurado

La Exostosis Múltiple Hereditaria (EMH) es el desorden genético caracterizado por múltiples osteocondromas que pueden causar dolor, deformidad esquelética, limitación funcional y potencial degeneración maligna.

Es una patología relegada en parte, por su baja incidencia, pero con un riesgo de hasta 25% de evolucionar a neoplasia ósea.

No existe un consenso o evaluación sobre la eficacia del tratamiento e impacto del mismo en la calidad de vida de los pacientes, obligando de esta manera al pediatra a identificar la enfermedad y tener una comunicación interdisciplinaria con el ortopedista, radiólogo, patólogo, oncólogo y rehabilitación para realizar un diagnóstico integral, oportuno y recibir tratamiento específico.

OBJETIVO: Describir el perfil clínico en cuanto al diagnóstico, tratamiento y evolución, de cada caso con exostosis hereditaria múltiple, en un grupo de pacientes que acudieron al Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo 1995-2011

TIPO DE ESTUDIO: Observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo. Serie casos.

MATERIAL Y MÉTODOS

POBLACIÓN ELEGIBLE: Pacientes menores de 18 años de la consulta externa de Pediatría, diagnosticados y tratados en el Instituto Nacional de Pediatría.

POBLACIÓN OBJETIVO: Pacientes con diagnóstico de Exostosis Múltiple Hereditaria entre 1ero de enero de 1995 al 31 de diciembre de 2011.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN: Niños con diagnóstico de Exostosis Múltiple Hereditaria con expediente clínico activo en los archivos del Instituto Nacional de Pediatría y con diagnóstico de Exostosis Múltiple Hereditaria y al menos 1 visita de seguimiento.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: Niños con diagnósticos de otros tumores óseos benignos y pacientes cuyos expedientes se hayan dañado o depurado por parte de archivo clínico.

FUENTE DE INFORMACION

Se utilizarán las bases de datos del Servicio de la Consulta Externa de Pediatría, a partir de las cuales, se realizará un listado para solicitar los expedientes registrados con la clave del Código Internacional de Enfermedades Q78.6 que corresponde al diagnóstico de Exostosis Cartilaginosa Múltiple.

ANÁLISIS DE DATOS:

Se elaborará una base de datos en Excel, posterior a lo cual se describirá la información en tablas de frecuencia o porcentaje y con medidas de dispersión: media, promedio y mediana.

Antecedentes

El osteocondroma es la tumoración ósea de naturaleza benigna más frecuente en los niños.¹ Esta tumoración osteocartilaginosa aparece fundamentalmente en las metáfisis de los huesos largos.² Aunque la mayoría de los pacientes tienen un solo osteocondroma, una parte de ellos están afectados por múltiples osteocondromas ó bien denominado **exostosis múltiple hereditaria**.^{3, 4, 5}

Los trastornos músculo-esqueléticos son frecuentes en los niños y en los adolescentes; el pediatra suele ser el primer médico al que se le consulta. Los trastornos del cartílago y de la síntesis del mismo; pueden alterar estos procesos del crecimiento.⁶

En el presente estudio que nos ocupa, nos limitaremos a las neoplasias originadas en el cartílago, el osteocondroma o exostosis osteocartilaginosas múltiples, de las que cabe mencionar, son el tipo de tumor más frecuente, según lo reportado en la serie por parte del Instituto Nacional de Ortopedia (ahora Instituto Nacional de Rehabilitación).⁷

La primera descripción de un paciente con Exostosis Hereditaria Múltiple la hizo John Hunter en su libro publicado en 1786 titulado <<Lecciones sobre los principios de cirugía>> (Lectures on the Principles Of Surgery).^{8,9} En 1814, Boyer describió por primera vez a una familia con EHM. Después, Guy refirió una segunda familia en 1825 en Inglaterra¹⁰ y en 1849 fue descrita por Stanley.¹¹ El término “*exostosis múltiple*” lo introdujo Virchow en 1876.⁸ En 1906 Davis G.G. reporta casos como Exostosis Múltiple Cancellous.¹² En 1912 en Nueva York, Coon reporta 4 casos como Discondrodisplasia.¹³ En 1916 Marshall H.W. ya describía un caso típico de Exostosis Cartilaginosa Múltiple.¹⁴ En 1919 Keith acuñó el término de Aclasis diafisaria.¹⁵ Ehrenfried en 1915 propuso condrodisplasia deformante hereditaria,¹⁶ aunque más tarde se abandonó su uso.¹⁷ En 1943, Jaffe hizo una importante

contribución al aclarar la anatomía patológica de las EHM y ayudar a diferenciarlas de la enfermedad de Ollier.

Fisiopatología

El Osteocondroma se conforma tras la separación de un fragmento desde el cartílago epifisario que se hernia a través del periostio que envuelve el cartílago de crecimiento. El desarrollo posterior de este fragmento cartilaginoso y su osificación endocondral dará lugar a la exostosis recubierta de cartílago que se proyecta hacia la superficie ósea.³

Virtualmente algunos autores Kriebel V, Bergeim¹⁸ en 1918 y Underhill F.P. en 1919 describieron un aumento de sales óseas en el organismo causante de la calcificación de los nuevos crecimientos óseos; provocando condicionando alteraciones en el metabolismo entre el calcio y el magnesio;¹⁹ Keith en 1919, postuló que el defecto era originado en el periostio; Virchow en 1891, quien propuso que la protrusión de pequeños trozos de cartílago en la región yuxtaepifisaria; Langeskjold habló de una célula indiferenciada que es desplazada desde el interior del cartílago de crecimiento a la superficie del hueso para dar origen a una exostosis; los mencionados autores concuerdan, en que microscópicamente una exostosis está recubierta por un cartílago igual al cartílago de crecimiento y sigue el esquema de maduración del área yuxta-epifisaria normal.

Últimamente, en 1983, Milgram publicó un estudio histopatológico luego de estudiar piezas de resección quirúrgicas y postmortem, llegando a la conclusión de que el osteocondroma deriva de tejido cartilaginoso aberrante de platillo de crecimiento de los huesos, el cual prolifera automáticamente y separado del crecimiento normal del cartílago fisario. Postula que a medida que el crecimiento progresa, el tejido aberrante permanece en una localización subperióstica desde donde puede desaparecer hacia la remodelación o proliferar como un osteocondroma temprano perpendicular a la orientación del cartílago de crecimiento del cual procede.^{20, 21.}

La Exostosis Múltiple Hereditaria (EMH) es un desorden genético caracterizado por

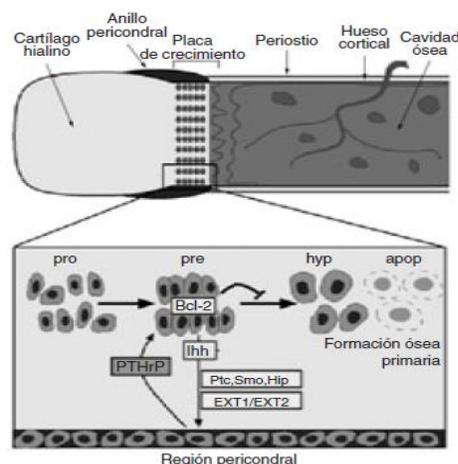
múltiples osteocondromas que pueden causar dolor, deformidad esquelética, y potencial degeneración maligna^{22,23}. Se estima que la transformación maligna^{24,25} del osteocondroma es de 1-5% de los casos de Exostosis Múltiple Hereditaria.^{26, 27.}

Patología genética

En el 60% de los pacientes puede demostrarse una herencia autosómica dominante y una nueva mutación en los demás. La penetrancia oscila entre 96% al 100%²² y se manifiesta al parecer más en los varones²³. Aunque no es raro que padre e hijo tengan la misma enfermedad, no se hereda la localización de las exostosis, sin embargo las lesiones son más numerosas en los niños homocigotos. Se han identificado 3 genes supresores asociados con Exostosis Múltiple Hereditaria, *EXT1* en 8q23-q24, *EXT2* en 11p11-p12 y *EXT3* en 19p.^{28, 29, 30}

Las mutaciones de *EXT1* y *EXT2* representan aproximadamente el 50% y el 30% de los casos de EMH, respectivamente.²⁰

Las evidencias recientes parecen indicar que lo que hacen, es regular la maduración y diferenciación condrocítica necesaria, para la osificación endocondral de las placas de crecimiento. Las moléculas codificadas por los genes *EXT1* y *EXT2* son glucoproteínas transmembranas de tipo II del retículo endoplásmico.³¹ Estas glucoproteínas están implicadas en la regulación de los proteoglicanos heparan sulfato (PHS),³² que son esenciales para la difusión de varias familias de moléculas señalizadoras celulares.^{33, 34}



Fuente: Duncan G, McCormick C, Tufaro F: The link between heparin sulfate and hereditary bone disease: Finding a function for the EXT family of putative tumor suppressor proteins. J Clin Invest 2001;108:511-516.

Así pues, las EHM pueden explicarse por un defecto de la biosíntesis de las PHS,³⁶ que causa un error en el sistema de retroalimentación negativo normal que regula la proliferación y maduración de los condrocitos.^{37, 38}

Como consecuencia de ello, se producen en las placas de crecimiento una diferenciación prematura y un crecimiento óseo anómalo.³⁹

A pesar de que en algunos hospitales de atención de tercer nivel han reportado el diagnóstico genético²⁶ y su relación con la severidad del cuadro clínico y la degeneración condrosarcomatosa asociados a las mutaciones del gen *EXT1*³¹, en ámbito nacional, no se realiza el diagnóstico genético, se ha reportado por parte del Instituto Nacional de Rehabilitación (antes Ortopedia), la distribución de los tumores óseos en forma general según grupos etarios y clasificación de los grupos etarios^{7, 40}.

Presentación Clínica

Algunos estudios han mostrado que los pacientes más afectados son los hombres en proporción de 7 a 3 mujeres.³ La prevalencia de exostosis múltiple oscila entre 1/50.000-100.000 habitantes en la raza caucásica.¹ Se estima de 0.9 a 2 por 100,000; las cuales han sido reportadas en comunidades aisladas de Chamorros (Guam) y en las Indias Ojibways^{41, 42} (Pauinssi, Manitoba, Canadá) respectivamente.

Las exostosis múltiples por lo general aparecen en la niñez, pero no se manifiestan al nacimiento⁴³. El diagnóstico rara vez se hace antes de los dos años de edad. El niño suele ser llevado al ortopedista por la presencia de masas duras en los huesos o porque los padres también presentan exostosis.²⁰

En general las lesiones se hacen más evidentes cuando crecen los niños. Esto a su vez causa que las deformidades progresen y exista deterioro funcional. Una vez que termina el crecimiento, las lesiones no aumentan de tamaño.³ Sin tratamiento durante el periodo de crecimiento, la discrepancia de longitud del cúbito progresa, el arqueamiento y el ángulo articular radial aumentan, la luxación carpal se incrementa, y la subluxación o luxación proximal radial es progresiva.^{44, 45}

Signos y síntomas de exostosis múltiple hereditaria:

- Deformidad ósea
- Deformidad en la angulación de la rodilla y el tobillo
- Restricción del movimiento de las articulaciones⁴⁶
- Compresión de los nervios periféricos
- Reducción del crecimiento esquelético
- Acortamiento y desviación de los brazos
- Baja estatura
- Osteoartrosis prematura.⁴⁶

Las pequeñas tumoraciones óseas predominan en la rodilla, donde son más fácilmente apreciables, pero también pueden aparecer en las extremidades superiores (lejos del codo) en manos, costillas, cresta ilíaca y escápulas.^{47,48, 49}

Son excepcionales en columna vertebral y cráneo. ^{50, 51, 52.}

El número de las tumoraciones puede oscilar entre 10 y 50, con tamaño entre un guisante y una naranja, y sin predominio por un hemicuerpo.

Cualquier hueso preformado en cartílago puede ser sitio de la lesión. Las exostosis no aparecen en huesos de formación intramembranosa.⁵³ Los huesos largos de las extremidades son los que sufren el ataque más intenso, en comparación con las costillas, columna,⁵⁴ escápulas y pelvis.^{55, 56.}

Entre el 30 y 60% de los pacientes con exostosis múltiple hereditaria presentan deformidad en el antebrazo. ^{44.}

Las exostosis internas pueden ser asintomáticas; pero el hemotórax ha sido reportado como causa de trauma adyacente al pulmón.^{57, 58} Los osteocondromas pueden mimetizar nódulos pulmonares, los osteocondromas calcificados pueden asemejarse a granulomas. La tomografía puede ser muy útil para determinar la naturaleza de estos crecimientos óseos.^{59, 60} En la pelvis, el sitio más común es la región apofisiaria del ilíaco, y a veces surge una exostosis en la región de la sincondrosis isquiopúbica. ⁶¹

Algunos estudios reportan en pacientes con osteocondromatosis del fémur proximal ocurre en un 30 al 90 % con afectación de coxa valga en un 25%⁶². La displasia acetabular es rara, pero es importante obtener de manera inicial un rastreo

esquelético, en niños con Exostosis Hereditaria Múltiple para poder identificar problemas potenciales como displasia acetabular y la subluxación de la cadera; que requieran manejo quirúrgico.⁶³

Las exostosis pueden aparecer en metatarsianos, metacarpianos y falanges y en los huesos pequeños tubulares asumen las formas de masas aplanadas pequeñas. Algunas veces aparece retraso en el crecimiento, con acortamiento de un metatarsiano o un metacarpiano (por lo común el 4º o 5º)^{64, 65.}

El calcáneo en ocasiones muestra el trastorno, no obstante que los demás huesos del tarso y carpo no estén afectados.⁶⁶ En la columna vertebral, las exostosis aparecen junto a los centros secundarios de osificación, como los de la apófisis transversa o una apófisis espinosa.^{67, 68}

En el miembro pélvico suele haber tibia valga. La deformidad en valgo por lo común se produce en la región metafisiaria-diafisiaria proximal, pero puede ocurrir en la porción media de la diáfisis. Aparece totalmente dentro de la tibia y no de la rodilla, es decir no existe una angulación lateral femorotibial anormal.^{54.}

La clasificación descrita por Masada K et al.^{69.}

Tipo I el osteocondroma principal está en la porción distal del cúbito. El cúbito es relativamente corto y hay un encurvamiento del radio, pero la cabeza radial no está luxada

Tipo II además del acortamiento del cúbito la cabeza del radio está luxada. El encurvamiento del radio es menos severo que en el tipo I. En el tipo **Ila** la cabeza radial está luxada a causa del osteocondroma en la metáfisis proximal del radio. En el **tipo I Ib** no hay osteocondromas en esta parte del radio

Tipo III la formación del osteocondroma principal se encuentra en la metáfisis principal del radio distal y existe un acortamiento relativo del radio.

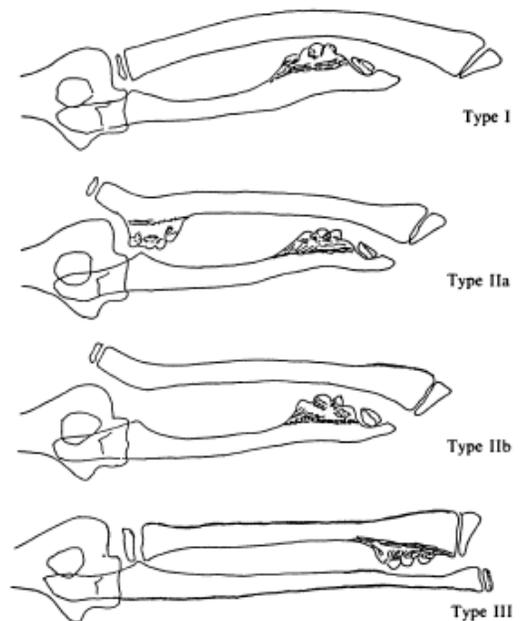


Fig. 1

Classification of forearm deformities.

El peroné puede estar más corto que la tibia y como consecuencia se altera la relación normal de la porción distal de los maléolos tibial y peroné, y producir así

tobillo o tarso en valgo.

Cuadro histopatológico

Es semejante al de un osteocondroma solitario, pero el capuchón de cartílago suele ser más grueso. Si excede 1cm. de espesor, el pediatra debe sospechar algún cambio condrosarcomatoso.⁶⁶

La diferenciación histológica entre una exostosis benigna y un condrosarcoma de bajo grado depende de la toma de biopsia, ya que algunas presentaciones malignas solo se encuentran en áreas limitadas del tumor y una sencilla biopsia puede, de manera errónea, indicar una lesión benigna. Los datos que sugieren malignidad incluyen: signos clínicos de crecimiento de una masa o dolor, signos radiográficos de agresividad, tales como crecimiento fuera de la corteza marginal, un adelgazamiento de la cubierta del cartílago, o destrucción ósea y un incremento de la actividad centellográfica en pacientes que ya terminaron su crecimiento óseo.^{67, 68, 70}

La Organización Mundial de la Salud (OMS) logró en el año de 1972 publicar su primera clasificación de tumores óseos bajo la dirección y colaboración del Profesor F Schajowicz, LW. Ackerman y HA. Sisson.^{71, 72} Esta clasificación se basó principalmente en el origen de los tumores y en su imagen histológica.

Clasificación de tumores óseos propuestos por la OMS	
Formadores de hueso	Formadores de cartílago
A) Benignos: 1. Osteoma 2. Osteoma osteoide y osteoblastoma B) Intermedio: 1. Osteoblastoma agresivo (maligno) C) Malignos: 1. Osteosarcoma a) Central (medular) b) Superficial (periférico) 1. Parosteal 2. Periosteal 3. Superficial de alto grado Tumor de células gigantes (Osteoclastoma)	A) Benignos: 1. Condroma a) Encondroma b) Periosteal (yuxtacortical) 2. Osteocondroma (exostosis osteocartilaginosa) a) Solitario b) Múltiple hereditario 3. Condrioblastoma (C. epifisario) 4. Fibroma condromixóide B) Malignos: 1. Condrosarcoma (convencional) 2. Condrosarcoma indiferenciado 3. Condrosarcoma yuxtacortical (periosteal) 4. Condrosarcoma mesenquimal 5. Condrosarcoma de células claras 6. Condrioblastoma maligno Otros tumores tejido conectivo

Clasificación de tumores óseos propuestos por la OMS	
<p>Tumores medulares (de células redondas)</p> <p>Malignos (todos):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sarcoma de Ewing óseo 2. Tumor neuroectodérmico óseo 3. Linfoma óseo maligno 4. Mieloma <p>Tumores Vasculares</p> <p>A) Benignos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hemangioma 2. Linfangioma 3. Tumor glómico (glomangioma) <p>B) Intermedio o indeterminado</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hemangioendotelioma (hemangioma epitelioide, hemangioma histiocitoide) 2. Hemangiopericitoma <p>C) Malignos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Angiosarcoma (hemangioendotelioma maligno, hemangiosarcoma, hemangioendoteliomasar-coma) 2. Hemangiopericitoma maligno 	<p>A) Benignos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Histiocitoma fibroso benigno 2. Lipoma <p>B) Intermedio:</p> <p>Fibroma desmoplásico</p> <p>C) Malignos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Fibrosarcoma 2. Histiocitoma fibroso maligno 3. Liposarcoma 4. Mesenquimoma maligno 5. Leiomiosarcoma 6. Sarcoma indiferenciado <p>Otros tumores</p> <p>A) Benignos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Neurilemoma 2. Neurofibroma <p>B) Malignos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Cordoma 2. Adamantinoma
<p>Nota: Sarcoma de Paget no se incluye</p>	

En 1980, el Dr. William Fisher Enneking⁷² propuso un esquema de clasificación para las neoplasias del sistema músculo-esquelético basado en sus características clínicas, radiográficas e histológicas y los agrupó de acuerdo a su comportamiento biológico:

La clasificación por estadios de Enneking se basa en tres parámetros:

Grado histológico del tumor; extensión local de la lesión; y presencia o ausencia de metástasis.

El grado histológico es el mejor parámetro para calcular el riesgo de sufrir metástasis:

Grado 0= Tumor benigno (sin riesgo de enfermedad metastásica)

Grado 1= Tumor maligno de bajo grado (riesgo bajo de enfermedad metastásica, inferior al 15%)

Grado 2= Tumor maligno de alto grado (riesgo alto de enfermedad superior al 15%)

La **localización y extensión** de la enfermedad se describe basándose en si se limita o no su comportamiento de origen, lo que indica una probabilidad más elevada de metástasis:

A = Si está limitada dentro de la estructura anatómica que dio origen a la neoplasia.

B = Si está fuera de la estructura anatómica que dio origen a la neoplasia.

T1 = Intracapsular

T2 = Extracapsular e intracompartamental y extracompartamental

La extensión a distancia de la enfermedad

M0 = Sin metástasis regional o a distancia

M1 = Con metástasis regional o a distancia

Con los parámetros anteriores del sistema músculo-esquelético los tumores se pueden dividir en dos grandes grupos:

Benignos (números arábigos)

Malignos (números romanos)

Clasificación por Estadios	
Clasificación de Enneking	
Tumores benignos	Tumores malignos
1. Inactivos	IA Bajo grado intracompartamental
2. Activos	IB Bajo grado extracompartamental
3. Agresivos	II A Alto grado intracompartamental
	IIB Alto grado extracompartamental
	IIIA Metástasis intracompartamental
	IIIB Metástasis extracompartamental

En un estudio realizado en Italia por Pedrini E. y cols.⁷³, el objetivo fue evaluar si la gravedad de la enfermedad está relacionada con un fondo genético específico y propone una clasificación:

Clasificación clínica	
Clases	Presentación
I	No hay deformidades y no limitación funcional
IA	< o = 5 sitios con exostosis
IB	>5 sitios con exostosis
II	Deformidades y no limitaciones funcionales
IIA	< o = 5 sitios con deformidades
IIB	>5 sitios con deformidades
III	Deformidades y limitaciones funcionales
IIIA	Limitación funcional de un sitio
IIIB	Limitación funcional de > 1 sitio

Este sistema de clasificación propuesto, representa una herramienta útil para el manejo clínico y seguimiento de los pacientes con Exostosis Múltiple Hereditaria.⁷³

Signos radiográficos

La principal fuente de diagnóstico es la radiología: huesos largos. La observación típica es la de un crecimiento óseo extrínseco o centrífugo en la región metafisiaria de los huesos largos. El diagnóstico clínico se hace en un 75% de los casos por deformidad; en el 25% restante, el diagnóstico se hace por medio de estudios radiológicos⁵. En un solo plano perpendicular puede simular un defecto claro dentro del hueso, como un encondroma, pero con proyección tangencial mostrará la forma típica, la implantación dentro de la metáfisis y un tamaño menor del palpable, por la porción cartilaginosa radiolúcida.⁷⁴ Un aumento de tamaño progresivo con radiografía de densidad heterogénea y bordes es sospechoso de malignización, que será demostrado por tomografía computarizada⁷⁵ y gammagrafía con hipercaptación.^{76, 77, 78}

Los signos radiográficos de la exostosis son semejantes a los del osteocondroma. Las exostosis varían en tamaño y en número. En los comienzos asume la forma de excrecencias que nacen de la corteza metafisiaria muy cerca de la fisis. Con el crecimiento del esqueleto se separan y se alejan de esta última. La configuración de las exostosis varía, pueden ser sésiles o pediculada o exofítica.⁷⁷

En la región metafisiaria de los huesos largos se ensancha y así surge la deformidad en “trompeta”. En los miembros pélvicos hay afectación notable de la región de las rodillas. En el antebrazo (radio y cúbito) y en la pierna (tibia y peroné), las exostosis pueden comprimir el hueso vecino y producir una deformación por presión, y diastásis de las articulaciones adyacentes.³

La gammagrafía ósea permite observar el incremento de captación de difosfonato con Tecnecio 99m en pacientes con exostosis múltiple con potencial maligno.⁷⁰ La diferenciación de tumores cartilagosos benignos y malignos, es una de las tareas más difíciles de la patología tumoral ósea. Las imágenes de resonancia magnética con contraste son de potencial ayuda en la diferenciación entre encondroma, osteocondroma y condrosarcoma.^{75, 76, 77.}

El hueso de nueva formación incrementa la captación de los radioisótopos en el esqueleto, así como el flujo sanguíneo y donde existe la actividad osteoblástica; sin embargo los tumores óseos malignos, presentan mayor captación que las lesiones benignas; pero es difícil por sí misma distinguir la intensidad de captación de radioisótopos entre lesiones benignas y malignas.⁷⁸

Diagnóstico Diferencial:

El diagnóstico diferencial debe hacerse con el osteoma, el condroma, el condrosarcoma y la displasia epifisaria hemimélica.⁷⁹

Hay que destacar la encondromatosis y otros síndromes con exostosis.

Síndrome	Descripción, epónimo	Herencia	Exostosis	Otros síntomas
1.Exostosis cartilaginosas múltiples	Jaffe (1943)	Autonómica dominante Mutación 40%	Zonas yuxtaepifisarias de huesos largos	Deformidades. Malignización. Braquidactilia rara
2.Anetodermia-braquidactilia-exostosis	Temtam(1974)	Autosómica dominante	Igual	Braquidactilia tipo E. Anetodermia:atrofia epidermica macular
3.Trico-rino-falangico II	Langer-Giedeon (1966)	Autosómica dominante	Múltiple como en 1	Fascies típica. Epífisis en cono. Hipocrecimiento
4.Metacondroma Tosis	Maroteaux(1971) ⁸⁰	Autosómica dominante	Predominan en manos encondromas asociados	Talla baja. No malignización

El síndrome tricornofalángico se caracteriza por anomalías craneo-faciales y esqueléticas y se divide en tres subgrupos: tipo I con alteraciones en el cromosoma 8 banda q24.1, con retraso en el crecimiento postnatal, acortamiento moderado del metacarpo y las epífisis en forma de cono; tipo II con retraso mental, microcefalia, múltiple exostosis y piel redundante⁸¹ y el tipo III con retraso severo del crecimiento por debajo de la percentila 3, braquidactilia e importantes anomalías de los metacarpos y falanges.⁸² La Metacondromatosis es una condición que puede confundirse con Exostosis Hereditaria Múltiple, en la cual se forman exostosis de manera interna y externa de los huesos. Su presentación principal son exostosis en

las manos y pies y un lugar peculiar de presentación del encondroma de la metáfisis de los huesos largos y crestas ilíacas⁸³.

Asociados a la exostosis múltiple se han descrito la leucemia mieloide aguda y la espondilitis anquilosante. Se ha reportado una asociación con el síndrome de Down, la cual señala que existen evidencias de genes responsables tanto para la mielopoyesis anormal, como para la exostosis cartilaginosa múltiple. Dichos genes están involucrados en anomalías cromosómicas de tipo estructural como la traslocación de novo 8q'13q y la invasión en el cromosoma 21 (q11.lq22.13).⁸⁴

De la misma manera se ha reportado la asociación con espondilitis anquilosante, con hallazgo adicional de múltiples excrecencias óseas, compatibles con exostosis hereditaria múltiple.⁸⁵

Tratamiento

El ortopedista debe asumir una actitud conservadora al considerar la intervención quirúrgica en casos de exostosis hereditaria múltiple. La eliminación del tumor está indicada si hay dolor, ⁸⁶ si interfiere en la función de las articulaciones o músculos o cuando comprime nervios o vasos⁸⁷o causa deformidad.⁵⁸

Existe una gran variedad de técnicas para tratar las deformidades de antebrazo, como excéresis de la exostosis, acortamiento del radio, resección de la cabeza del radio, hemiepifisiodesis distal del radio, osteotomías alineadoras de radio y cúbito, alargamiento del cúbito; ^{88, 89} pero no existen protocolos bien establecidos según el tipo de deformidad. Así como su seguimiento post-quirúrgico; tanto radiográfico como ultrasonográfico.⁹⁰

En general el objetivo final de estas cirugías es el de mejorar la función y apariencia del antebrazo, reduciendo la progresión de la deformidad y la luxación de la cabeza del radio.^{44, 91}.

Procedimientos recomendados según la clasificación

Tipo I	Excisión del osteocondroma
	Osteotomía del radio
	Alargamiento inmediato del cúbito

Tipo IIa	Excisión del osteocondroma Osteotomía del radio Alargamiento inmediato del cúbito Excisión de la cabeza radial
Tipo IIb	Excisión del osteocondroma Osteotomía del radio Alargamiento gradual del cúbito
Tipo III	Excisión del osteocondroma ⁶⁹

Curación

Son escasas las publicaciones que refieren un retroceso espontáneo de las lesiones durante la niñez y la pubertad.^{92.}

Complicaciones

Comparado con la población en general, los pacientes con exostosis hereditaria múltiple, pueden presentar dolor, interferencia en la función de las articulaciones o músculos o cuando comprime nervios¹¹ ó vasos²⁶, hemartrosis,⁹³ obstrucción urinaria⁹⁴ o causa deformidad; así mismo un significativo alto riesgo de desarrollar malignidades de manera subsecuente como condrosarcoma u osteosarcoma.^{95, 96}

Las exóstosis pueden sufrir transformación maligna.³¹ más frecuentemente hacia condrosarcoma secundario y muy raramente hacia osteosarcoma, fibrosarcoma o histiocitoma fibroso maligno, probablemente pasando por estadio de condrosarcoma. En la literatura más antigua se reportan tasas del 10 al 25% de transformación condrosarcomatosa entre todos los casos de EMH; estos porcentajes están alrededor del 1% en los estudios más recientes. Los estudios histológicos revelan que el condrosarcoma secundario¹⁸ que crece en una exóstosis, se origina en el casquete cartilaginoso o en restos cartilaginosos entre cortical y periostio, por eso su crecimiento casi nunca invade el conducto medular,

desarrollándose en el potencial espacio compartimental paraoseo de Enneking, es un condrosarcoma periférico.

Los pacientes con EMH pueden desarrollar más de un condrosarcoma a lo largo de sus vidas de forma simultánea o sucesiva. La mayoría de los condrosarcomas se asientan en la cintura escapular y pelviana cuando derivan de una EMH y afectan a pacientes mayores de 15 años, siendo la frecuencia en varones mayor que en mujeres.⁴

Entre los problemas de partes blandas asociados a la Exostosis Hereditaria Múltiple destacan el roce, el atrapamiento o las lesiones tendinosas, nerviosas o vasculares. En el 7% de los pacientes afectados, se ha constatado afectación espinal. La compresión medular es rara, aunque ha sido bien documentada. Sin embargo, las obstrucciones urinarias e intestinales son infrecuentes y se han descrito como complicaciones de los osteocondromas. También se ha reportado disfagia secundaria a una exostosis cervical ventral y hemotórax espontáneo como consecuencia de exóstosis costales. Por otro lado, también se han hallado exóstosis que interfieren con el nacimiento normal, causando un elevado número de cesáreas.⁹⁶

La exostosis bursata, una de las complicaciones de la Exostosis Múltiple Hereditaria, es el desarrollo de una bursa sobre la cubierta cartilaginosa.⁹⁷

El hemoneumotórax agudo masivo⁹⁸ es una complicación rara en pacientes que presentan tanto Exostosis Múltiple Hereditaria como exostosis solitaria costal; se propone que el mecanismo de lesión se da por desgarramiento de la pleura, pulmón y diafragma por fricción con los bordes de las exostosis intratorácicas.⁹⁹

Un osteocondroma en la columna vertebral debe ser descartado en todos los pacientes con exostosis hereditaria múltiple que presenten dolor espinal y que hayan desarrollado déficit neurológico.^{100, 101}

Planteamiento del problema

La prevalencia de los tumores óseos es difícil de dilucidar en el ámbito nacional, en México existen pocas casuísticas; la serie de Bolaños Salvatierra en 1984 incluye 61 niños del Hospital México, sin embargo solo se observaron 11 casos de exostosis múltiple hereditaria (12.4%) del total de 89 casos recopilados de 1969 a 1980, solo se mencionan 2 hombres de 54 y 9 mujeres de 35, no se encuentra consignado cuántos de estos niños son portadores de esta patología¹⁰²; en 1990 Valdespino¹⁰³ publica un artículo, en el cual refiere una serie de 1200 casos de tumores óseos incluidos entre los años 1982 y 1989, de los cuales el 66.7% son tumores óseos benignos; en el año 2000 del registro nacional de tumores de la Secretaria de Salud, la cual reúne todas las neoplasias de forma anual, como parte de la vigilancia epidemiológica;¹⁰⁴ en el año 2002 se publicó una serie de casos del Instituto Nacional de Ortopedia,⁷ en los que se incluyeron 296 casos de exostosis cartilaginosa, de los que 166 correspondieron al sexo masculino y 130 al sexo femenino. La distribución no especifica cuantos eran niños, solo los rangos, edad máxima de 60 años y mínima de 18 meses, media aritmética de 16.94 años;⁷ en 2008 se publica la tesis propuesta por el Dr. Fierro Velasco de la Universidad de Colima¹⁰⁴, en dicho estudio de 53 biopsias de tumores óseos; solo se documentaron 2 casos de osteocondromatosis múltiple (4.65%), entre las 12 variantes histológicas de las neoplasias benignas incluidas¹⁰⁵. La publicación más reciente del 2009 del Instituto Nacional de Rehabilitación señala que de un total de 6216 biopsias, de las cuales 566 correspondieron a tumores óseos, fueron revisadas del 2000 al 2005, y el 71.6% correspondieron a tumores óseos benignos y de estos últimos, resultó que el osteocondroma fue el más frecuente con 43.7%.¹⁰⁶

A pesar de que existen varios artículos que abordan el tema de los tumores óseos en general, de acuerdo a variedades histológicas, falta abordar en específico el grupo de edad pediátrico,^{40, 107} que es el mayormente afectado.¹⁰⁶ Por otro lado,

a pesar de que el riesgo de malignización en niños es raro, varía entre las diversas familias y refleja la heterogeneidad genética que predispone a la degeneración maligna.^{108, 109.}

La malignización de un osteocondroma benigno en un condrosarcoma es una de las complicaciones en la Exostosis Múltiple Hereditaria.^{108, 109, 110} La incidencia de malignización es variable, del 0.5 al 25%,^{111,112,113} aunque los estudios más recientes parecen indicar que la tasa de malignización es menor al 5% por paciente.¹¹⁴ Este rango puede deberse no solo a una posible disparidad en la selección de los centros de referencia terciarios, sino también a la dificultad de detectar todos los pacientes de EMH que no hayan sufrido una degeneración maligna. Por lo que estos pacientes deben tener un seguimiento minucioso.^{115, 116}

Si bien, a pesar de que, en diferentes países existen grupos de autoayuda, en México no se tiene información sobre dichas organizaciones. En Nueva York, el grupo de ayuda para niños con exostosis múltiple hereditaria y sus familias adaptaron: la “Guía de Supervivencia del Club de los Huesos Protuberantes”, herramienta para uso de niños, familias, médicos y escuelas. Adaptado con el permiso de la Fundación para la Artritis, la cual es una guía de autocuidado.¹¹⁷

Justificación.

Debido a su presentación escasa, una patología puede considerarse huérfana e incluso relegada¹¹⁶, no existe un consenso para el diagnóstico, tratamiento, rehabilitación para pacientes con exostosis múltiple hereditaria, en el ámbito pediátrico.

El presente estudio nos permitirá aportar información descriptiva sobre su frecuencia, posibles factores involucrados y su evolución clínica. Así mismo, permitirá conocer la forma en que se integra el diagnóstico y seguimiento de los niños con Exostosis Múltiple Hereditaria en el Instituto Nacional de Pediatría en los últimos 16 años.

Actualmente en el Instituto Nacional de Pediatría el diagnóstico de Exostosis Múltiple Hereditaria es clínico, sin que se efectúe el análisis genético por biología

molecular, estudio con el cual podría permitir clasificarlo para establecer su pronóstico,⁷³ de acuerdo al estado del arte de esta patología, muchas veces subestimada.¹¹⁶

Pregunta de investigación

¿Cuál es el perfil clínico de la exostosis múltiple hereditaria en una serie de casos atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo comprendido entre enero de 1995 a diciembre de 2011?

Objetivo General

Identificar el perfil clínico, en cuanto al diagnóstico, tratamiento y evolución, de cada caso con exostosis hereditaria múltiple, en un grupo de pacientes que acudieron al Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo 1995-2011.

Objetivos Específicos

- 1) Determinar el curso clínico y el diagnóstico de los pacientes incluidos en la serie de casos en cuanto a su resolución, complicaciones o abandono del tratamiento.
- 2) Describir el tipo de tratamiento que recibieron los pacientes en esta serie.
- 3) Describir cuales fueron las especialidades involucradas.

Población elegible:

Pacientes menores de 18 años atendidos en la consulta externa de Pediatría diagnosticados y tratados en el Instituto Nacional de Pediatría.

Población objetivo:

Pacientes con diagnóstico de Exostosis múltiple hereditaria entre 1ero de enero de 1995 al 31 de diciembre de 2011.

Criterios de inclusión:

- 1) Pacientes de cualquier género atendidos en la Consulta Externa del Instituto Nacional de Pediatría, con expediente clínico.
- 2) Pacientes con diagnóstico de Exostosis Múltiple Hereditaria y al menos 1 visita de seguimiento.

Criterios de exclusión:

- 1) Pacientes con diagnósticos de otros tumores óseos benignos y pacientes cuyos expedientes se hayan dañado o depurado por parte de archivo clínico.

Tipo de estudio.

Observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo. Serie de casos.

Descripción del estudio.

Se utilizará como fuente de información primaria, la base de datos del Archivo Clínico y la base de datos de la subdirección de la consulta Externa de Pediatría; mediante la búsqueda por Código Internacional de Enfermedades CIE 9 y 10 (Q78.6). Con lo cual, se obtendrán los números de expedientes que serán solicitados al archivo, uno a uno para captura de las siguientes variables: edad, género, localización de los osteocondromas, tipo de tratamiento y complicaciones, mediante una hoja de concentración de la información diseñada para este fin.

Se establecerá el periodo de búsqueda del 1º de enero de 1995 al 31 de diciembre de 2011, para tratar de obtener el mayor número de casos con expedientes activos.

Tamaño de la muestra.

Casos registrados por la Consulta Externa de Pediatría y Archivo Clínico por el periodo comprendido entre 1995 al 2011. De acuerdo al archivo en tres años revisados varía de 2 a 4 expedientes codificados con la CIE Q78.6 por año.

Análisis estadístico e interpretación de los datos:

Se elaborará una base de datos en Excel, posterior a lo cual se describirá la información por medio de tablas de frecuencia y porcentaje; medidas de dispersión: media, promedio y mediana según corresponda.

Consideraciones éticas:

Se mantendrá estricta confidencialidad sobre la identidad y datos personales provenientes del expediente clínico de cada paciente incluido en este estudio.

Resultados

De los 205 expedientes revisados, se incluyeron 41 casos (20%). El promedio de edad fue de 8.2 años (99.2 meses) con rangos de 2 a 17 años. La distribución por grupos de edad, se presenta en la Grafica 1, donde el de mayor frecuencia se concentra en el grupo de 6 a 10 años (46.9%).

En la distribución por género, existe una proporción similar entre hombres y mujeres; 49% y 51%, respectivamente. Respecto a la distribución por edad y género, el mayor de número de casos fue de 6 a 10 años del grupo femenino con 10 casos (24.9%).Tabla 1.

Es un centro de tercer nivel de atención y concentración, donde una mayor proporción 18 pacientes (44%) provenían del Distrito Federal. Tabla 2.

Los casos incluidos, reportan que la edad al diagnóstico en promedio fue de 68 meses (5.6 años), rango del nacimiento a los 144 meses (12 años). Gráfica 2.

De los casos que se encuentran con antecedentes familiares positivos para EMH, fueron 23 casos (56%), 16 de ellos de primer grado (mamá, papá y hermanos) y 7 de segundo grado (tíos y abuelos), sin embargo 7 de ellos comparten tanto familiares de primero, como de segundo grado. Sin antecedentes familiares fueron 18 casos correspondientes al 44%.

La deformidad constituyó el signo principal con 58.5%. El segundo síntoma por el cual acudieron a la consulta, fue el dolor con un 36.6%.Tabla 3.

Integración del diagnóstico

La existencia del reporte oficial por parte de radiología se encontró en el 63.4% de los casos, sin embargo en los casos sin reporte, se hace mención de hallazgos radiográficos en las notas médicas. Tabla 4.

En la revisión de los expedientes de los casos, se encontró en 23 de ellos, la realización de estudio histopatológico, todos diagnosticados como osteocondroma. Tabla 5.

Estado clínico (Última evaluación)

En relación con los registros del expediente clínico de los casos, estado clínico actual, se registraron como asintomáticos el 29.3%, y no se menciona el estado clínico actual en el 48.8%. Tabla 6.

Seguimiento

El tiempo promedio de seguimiento, a estos casos, fue de 66.3 meses (5.5 años) con un rango de 6 meses a 156 meses. Gráfica 3.

La especialidad con más participación en los casos revisados fue en primer lugar Ortopedia, en segundo lugar Rehabilitación y Genética en tercer lugar. Tabla 7.

La Dra. Elena Pedrini⁷³ en su estudio propone la siguiente clasificación clínica (severidad), la cual se basa en el número de lesiones, sitios esqueléticos afectados, deformidades y limitaciones funcionales; en los casos revisados, la mayoría se concentró en dos grupos: IB y IIIA, con 15 y 12 casos, respectivamente. Tabla 8.

A continuación se muestran 4 pacientes, que fueron valorados por Oncología; con un promedio de 11.5 consultas por cada paciente. Sobresale una paciente de 10 años quien acudió a 14 consultas por el servicio de oncología y presentó 13 lesiones, tuvo una enfermedad leve que fue clasificada como IB. En contraste un paciente de 6 años que presentó 9 lesiones, le fue necesario realizar 4 resecciones, debido a la presentación agresiva de la enfermedad; por lo cual fue clasificado como IIIA. Tabla 9.

La tabla 10 muestra los casos con mayor número de lesiones y la clasificación clínica propuesta por E. Pedrini⁷³. El máximo número de lesiones por caso fue de 54, sin embargo el caso más afectado se clasificó como IIIB con 31 lesiones.

Tratamiento

En el 58.5 % de los casos fue necesario la intervención quirúrgica, principalmente la excéresis. En el 41.5% de los casos no se realizó ningún procedimiento quirúrgico. Tabla 11.

En 22 pacientes de 41, recibieron tratamiento médico: 9 pacientes con fármacos anti-inflamatorio, 9 casos que no tienen consignados en el expediente clínico ningún tratamiento y 7 pacientes recibieron algún tipo de tratamiento ortopédico como plantillas, taloneras, etc. De los pacientes que recibieron tanto tratamiento quirúrgico como anti-inflamatorio fueron 5 casos.

Complicaciones

La complicación más frecuente fue la asimetría de miembros pélvicos en un 24%, entre otras. Tabla 12.

Localización topográfica

Si se agrupa como extremidad superior, a está corresponde el 41.62% de la distribución de las lesiones, sin embargo la extremidad inferior tiene un 50.71% de localización de las lesiones; cabe mencionar que, en los casos revisados, la lesión observada con mayor frecuencia se localizó en la tibia. Tabla 13.

Peso y talla

Al agrupar por género femenino y peso, hubo 21 casos, 6 de los cuales se ubicaron en el percentil 50 y en segundo lugar con 5 casos cada uno, se ubicaron en los percentiles 3 y 75. Gráfica 4.

En cuanto a la talla, en las niñas, se concentraron en el percentil 3 con 5 casos y en segundo lugar el percentil 10 y 25 con 4 casos cada uno. Gráfica 5.

Con respecto al género masculino y el peso, el mayor número de casos encontrados correspondió al percentil 3, con 7 casos (35%) y en segundo lugar el percentil 50 con 4 casos (20%). Gráfica 6.

La talla en los varones, se ubicó en primer lugar en el percentil 3 con 6 casos y en segundo lugar en el percentil 25 y 90 con 5 casos, respectivamente. Gráfica 7.

En la tabla 14, se resumen los hallazgos más relevantes de esta serie de casos como son la clasificación clínica según los niveles de severidad de acuerdo a la Clasificación de Pedrini y fueron: clase I, 20 casos que corresponde al 48.78% y en segundo lugar clase III con 15 casos (36.59 %). En relación al número de lesiones se formaron tres grupos: menos o igual a 5 lesiones, de 6 a 20 lesiones y más de 20 lesiones; en esta serie fueron 37 casos (90.2%), correspondieron dos grupos: de 0 a 5 lesiones y de 6 a 20 lesiones. La presentación familiar (antecedentes hereditarios para EMH) fue más frecuente con 23 casos (56%). En el 56% de los casos se obtuvo reporte histológico, con el diagnóstico de osteocondroma. De los casos el 63.4% contaban con la interpretación radiográfica integrada al expediente. Fueron sometidos a tratamiento quirúrgico 24 casos (58.5%).

La relación entre la clasificación clínica y género predomina las mujeres en la Clase I, 11/21 (52%) mientras que los varones 9/20 (45%). En la clase II observamos predominio femenino con 4/21 (19%) y mínimo número de los casos masculinos 2/20 (10%); en Clase III se incluyeron 9 niños de 20 (45%) y de las niñas fueron 6 casos de 21 (28%). Gráfica 8.

La relación entre la clasificación clínica y el número de lesiones, la mayor parte de los pacientes tuvieron menos de 20 lesiones, lo que corresponde a un 87.8% en las clases I, II; solo el 12.20% % de los pacientes tuvieron más de 20 lesiones y fueron clase III. Gráfica 9.

Los casos que contaban con antecedentes heredofamiliares, se concentraron en dos clases clínicas principalmente, en la clase I con 9 casos y en la clase III con 9 de 41 casos que corresponde al (22%) en cada uno. Mientras que, en la clase II solo 5 casos tenían antecedentes (12%).

Los pacientes sin antecedentes familiares, se hizo más notoria su presentación en la clase I con 11 casos, lo que corresponde el 26%. En la clase II hubieron 1 (12%) y en la clase III 6 casos (14%). Gráfica 10.

Discusión:

La distribución por género fue muy similar en todos los grupos etarios, tal como lo refieren algunos estudios más recientes.^{2, 22 y 23}

La edad al diagnóstico, se ha mostrado con dos picos (21-40 meses) y (61-80 meses). Aunque algunas publicaciones refieren que el 80% de los pacientes con EMH, hacen su aparición en menores de 10 años; sin embargo no especifican edad de mayor frecuencia de aparición.^{22 y 23}

Más de la mitad de los casos contaron con antecedentes familiares, muy similar a lo reportado por Pedrini y cols.⁷³

La deformidad es el signo principal encontrado en los casos en un 58.5%, semejante a lo reportado por algunos autores.^{3, 8, 20, 22, 23.}

En relación con la integración del diagnóstico, con apoyo radiológico e histológico, en general más de la mitad de los casos, se logró el diagnóstico histológico; aunque en muchos países el diagnóstico incluso es genético (molecular).^{23, 26, 31, 73}

Semejante a lo reportado en los diferentes estudios,^{3, 22, 23} complicación más frecuente es la asimetría de miembros pélvicos que va de un 10 a 50% en los sujetos afectados; en nuestra serie se presentó en 24% de los casos.

Al igual que lo reportado en 2002 por Pierz²³ y en 2005 por Stieber³, la afectación principal es miembros inferiores, específicamente la tibia.

La talla encontrada en las niñas se ubicó principalmente por debajo del percentil 50, como lo reportado por los diferentes estudios publicados ^{3, 22 y 23}; por el contrario el comportamiento de la talla en los niños se distribuyó en diferentes percentiles, cabe mencionar que algunos casos se ubicaron en el percentil 90, contrario a lo ya comentado en la literatura.^{3, 20, 22, 23 y 46.}

En cuanto a la severidad de la EMH, se ha aplicado la clasificación sugerida por E. Pedrini ⁷³ en el cual la distribución en las tres clases era muy similar, a diferencia de este estudio donde se concentraron en dos grupos principales I y III.

De los casos en los cuales acudieron al servicio de oncología (tres masculinos y un femenino), la presentación fue más severa en el paciente masculino de 6 años, donde fue necesario realizar numerosas resecciones de las lesiones óseas.

Más de la mitad de total de casos se les realizó algún procedimiento quirúrgico; lo cual coincide con lo reportado en 2002 por Pierz y cols.²³

Al comparar el grado de severidad con respecto al género, se encontró que en la forma leve predomina el género femenino, en la clase II también predomina dicho género y la presentación fue más severa en el género masculino en la clase III, semejante a lo ya reportado por Pedrini en el año 2011. ⁷³

En relación a la clasificación clínica⁷³ y número de lesiones, no solo se tomó en consideración el número de éstas, sino también se contemplan los sitios afectados y sus repercusiones en la funcionalidad del sistema músculo-esquelético (complicaciones), por lo que en esta serie predominó de 6 a 20 lesiones (moderado) en la clase I y en la clase III; la forma leve (menos de 5 lesiones) con presencia de algunos casos en las tres clases y con más de 20 lesiones solo se clasificaron en la clase III (severo).

La relación entre la presencia de antecedentes familiares y la clase clínica, muestran una tendencia a mayor severidad en los casos que tenían la presencia de antecedentes familiares, lo que también concuerda con el estudio de Pedrini⁷³.

En el presente estudio retrospectivo los pacientes ingresaron en diferentes estadios o espectro de la enfermedad y se recolectó la información de los expedientes clínicos durante el tiempo que acudieron a sus consultas de seguimiento en el periodo seleccionado, por lo que no corresponde solo a una cohorte de sobrevivientes.

Conclusiones.

Existe poca evidencia a nivel nacional e internacional sobre series de casos enfocados a describir el perfil clínico de la Exostosis Múltiple Hereditaria en niños y propuestas sobre cómo establecer grados de severidad de la enfermedad para hacer más eficiente el tratamiento y mejorar la posibilidad de la detección de posibles factores de riesgo.

En el presente estudio, encontramos tres características que cuando están presentes se observa una mayor tendencia a presentar el grado más severo de la enfermedad: antecedentes familiares positivos, género masculino y mayor número de lesiones.

Por lo que consideramos conveniente clasificar al paciente desde el inicio del diagnóstico, con el fin de establecer posibles factores predictivos para orientar el tratamiento multidisciplinario, involucrando también al paciente y sus padres en el auto cuidado, por ser una enfermedad crónica, dolorosa y limitante.

Como perspectiva, es necesario desarrollar investigación dirigida a la determinación de posibles marcadores genéticos involucrados asociados con los diferentes grados de severidad y la posibilidad de degeneración maligna.

Tablas.

Tabla 1. Distribución según edad y género de los casos de EHM, en el periodo de 1995 al 2011, del Instituto Nacional de Pediatría.

Grupo de edades	Masculino		Femenino		Total	
	Cantidad	%	Cantidad	%	Cantidad	%
0 a 5 años	6	14.8	6	14.8	12	29.6
6 a 10 años	9	22	10	24.9	19	46.9
11 a 15 años	5	12	4	10	9	22
16 a 18 años	0	0	1	1.5	1	1.5
Total	20	48.8	21	51.2	41	100

Fuente: Encuesta Anexo 1 Hoja de recolección de datos

Tabla 2. Lugar de origen de los casos de EHM, en el periodo de 1995 al 2011, del Instituto Nacional de Pediatría.

Lugar	Casos	Porcentaje
Distrito Federal	18	44
No Determinado	7	17
Edo de México	5	12.2
Veracruz	3	7.3
Guerrero	2	4.9
Oaxaca	2	4.9
Hidalgo	1	2.4
Morelos	1	2.4
Tlaxcala	1	2.4
Nuevo León	1	2.4
	41	100.0

Fuente: Encuesta Anexo 1 Hoja de recolección de datos

Tabla 3. Comportamiento según síntomas y signos de los casos de EHM, en el periodo de 1995 al 2011, del Instituto Nacional de Pediatría.

Síntoma y signos	Cantidad	%
Deformidad	24	58.5
Dolor	15	36.6
Otras	2	4.9
	N=41	100

Fuente: Encuesta Anexo 1 Hoja de recolección de datos

Tabla 4. Presencia de Interpretación Radiológica en los casos de EHM en el periodo de 1995 al 2011, del Instituto Nacional de Pediatría.

Interpretación radiológica	Cantidad	%
Con reporte	26	63.4
Sin reporte oficial	15	36.6
Total	41	100

Fuente: Encuesta Anexo 1 Hoja de recolección de datos

Tabla 5. Presencia de reporte histopatológico en los casos de EHM en el periodo de 1995 al 2011, del Instituto Nacional de Pediatría.

Diagnóstico histopatológico	Cantidad	%
Con reporte de biopsia	23	56
Sin biopsia	18	44
Total	41	100

Fuente: Encuesta Anexo 1 Hoja de recolección de datos

Tabla 6. Reporte del estado clínico, en los últimos registros de los expedientes de los casos de EHM en el periodo de 1995 al 2011, del Instituto Nacional de Pediatría.

Estado clínico	Casos	%
Desconocido**	20	48.8
Asintomático	12	29.3
Sintomático	9	21.9
Total	41	100

Fuente: Encuesta Anexo 1 **Hoja de recolección de datos**

**De acuerdo a la última nota registrada en el expediente.

Tabla 7. Total de consultas por tipo de especialidades que han participado en la valoración de los casos de EHM en el periodo de 1995 al 2011, del Instituto Nacional de Pediatría.

Especialidades	Número total de consultas recibidas a todos los pacientes	Promedio por cada paciente
Ortopedia	441	12.9
Rehabilitación	94	2.7
Genética	90	2.6
Pediatría	47	1.3
Estomatología	43	1.2
Salud Mental	36	1.05
Dermatología	26	<1
Oncología	21	<1
Neurología	10	<1
Gastroenterología	6	<1
Cardiología	6	<1
Foniatría	6	<1
Cirugía pediátrica	6	<1
Audiología	4	<1
Oftalmología	3	<1
Urología	2	<1
Nefrología	2	<1
Genética de la Nutrición	2	<1
Endocrinología	1	<1
Inmunología	1	<1
Alergia	1	<1
Salud reproductiva	1	<1
Total	849	24.9

Fuente: Encuesta Anexo 1 Hoja de recolección de datos

Tabla 8. Clasificación clínica sugerida por E. Pedrini, aplicada a los casos de EHM en el periodo de 1996 al 2011, del Instituto Nacional de Pediatría

CLASIFICACION SEGÚN SEVERIDAD⁷³	
IA	5
IB	15
IIA	2
IIB	4
IIIA	12
IIIB	3
Total de casos	41

Fuente: Encuesta Anexo 1 Hoja de recolección de datos

Tabla 9. Pacientes que acudieron a oncología de los 41 casos de EHM en el periodo de 1995 al 2011, del Instituto Nacional de Pediatría.

Edad	Género	Número de Consultas de Oncología	Número de lesiones	Clasificaciones sugerida por E. Pedrini ⁷³	Procedimiento Quirúrgico
10	f	14	13	IB	BIOPSIA
6	m	1	9	IIIA	4 RESECCIONES
12	m	2	12	IB	EXCERESIS Y RESECCION
15	m	4	12	IB	RESECCION

Fuente: Encuesta Anexo 1 Hoja de recolección de datos

Tabla 10. Clasificación individual clínica sugerida por E. Pedrini, de los casos más afectados de EHM, en el periodo de 1995 al 2011, del Instituto Nacional de Pediatría.

Clasificación según E. Pedrini	Número de Lesiones	Complicaciones
IIIA	12	Acortamiento antebrazo
IIIA	23	Cicatrices atróficas, marcha claudicante
IIIA	26	Asimetría miembro pélvico
IIIA	26	Acortamiento miembro pélvico y pie plano
IIIA	54	Acortamiento miembro pélvico y pie plano
IIIB	6	Escoliosis y acortamiento miembro pélvico
IIIB	17	dolor rodilla izquierda, hallux valgus, asimetría miembro pélvico
IIIB	31	Asimetría de miembro pélvico y escoliosis

Fuente: Encuesta Anexo 1 Hoja de recolección de datos

Tabla 11. Tipo de tratamiento en los casos de EHM en el periodo de 1995 al 2011, del Instituto Nacional de Pediatría.

Tipo de Tratamiento	Casos	Porcentaje
Tratamiento quirúrgico	24	58.5
No quirúrgico	17	41.5
Total	41	100

Fuente: Encuesta Anexo 1 Hoja de recolección de datos

Tabla 12. Tipo de complicaciones en los casos de EHM en el periodo de 1995 al 2011, del Instituto Nacional de Pediatría.

Complicación por área de afectación	Cantidad	%
Otras*	24	58.5
Asimetría de miembro pélvico	10	24.3
Hallux valgus	2	4.9
Marcha claudicante	2	4.9
Talla baja	2	4.9
Escoliosis	3	7.3
Dolor	4	9.8
Acortamiento de brazo	1	2.4
Ninguna	8	19.5
Nerviosa	4	9.75
Ligamentosa	4	9.75
Vascular	1	2.43
Total	41	100%

Fuente: Encuesta Anexo 1 Hoja de recolección de datos

Tabla 13. Número de lesiones y su localización en los casos de EHM en el periodo de 1995 al 2011, del Instituto Nacional de Pediatría.

Extremidad superior	Número de lesiones	Porcentaje
Radio	43	10.28
Húmero	40	9.57
Falanges	33	7.89
Cúbito	28	6.69
Metacarpianos	19	4.55
Escápulas	11	2.64
Subtotal	174	41.62
Extremidad inferior		
Tibia	71	16.98
Fémur	69	16.50
Peroné	27	6.46
Metatarsianos	24	5.75
(Pies) falanges	21	5.02
Subtotal	212	50.71
Otros		
Costal	26	6.23
Pelvis	5	1.19
Maxilar	1	0.24
Subtotal	32	7.66
Total	418	100

Fuente: Encuesta Anexo 1 Hoja de recolección de datos

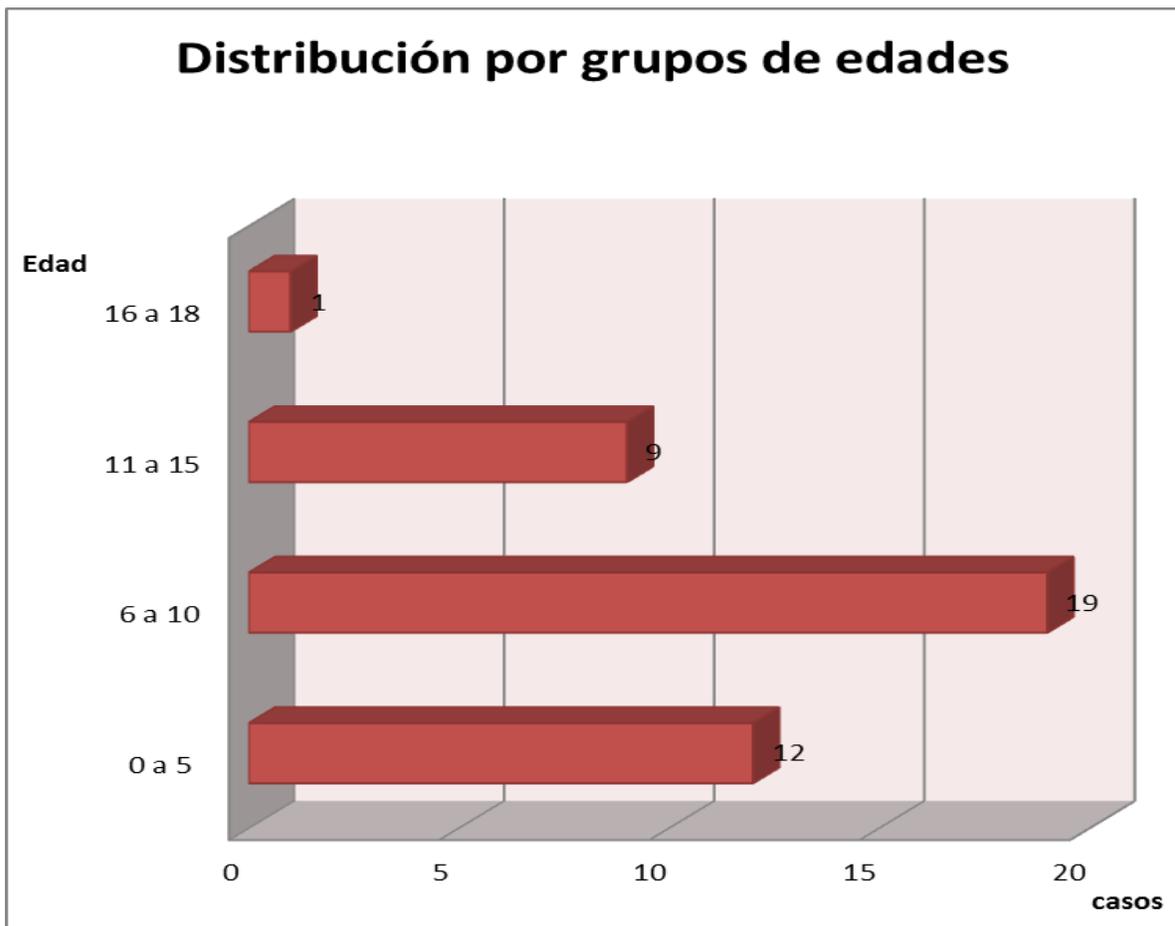
Tabla 14. Tabla-Resumen de los casos de EMH en el periodo de 1995 al 2011, del Instituto Nacional de Pediatría.

Clase clínica según E. Pedrini		Número	%
	I	14	34.14
	II	22	53.65
	III	5	12.19
	Total	41	100
Sitios esqueléticos con exostosis			
	<5	11	26.83
	de 5 a 20	26	63.41
	Más de 20	4	9.76
	Total	41	100
Antecedentes Familiares			
	Esporádico	18	44
	Familiar	23	56
	Total	41	100
Género			
	Masculino	20	49
	Femenino	21	51
	Total	41	100
Reporte Histológico			
	con reporte	23	56
	sin reporte	18	44
	Total	41	100
Reporte radiográfico			
	con reporte	26	63.4
	sin reporte	15	36.6
	Total	41	100
Tratamiento			
	Quirúrgico	24	58.5
	No quirúrgico	17	41.5
	Total	41	100

Fuente: Encuesta Anexo 1 Hoja de recolección de datos

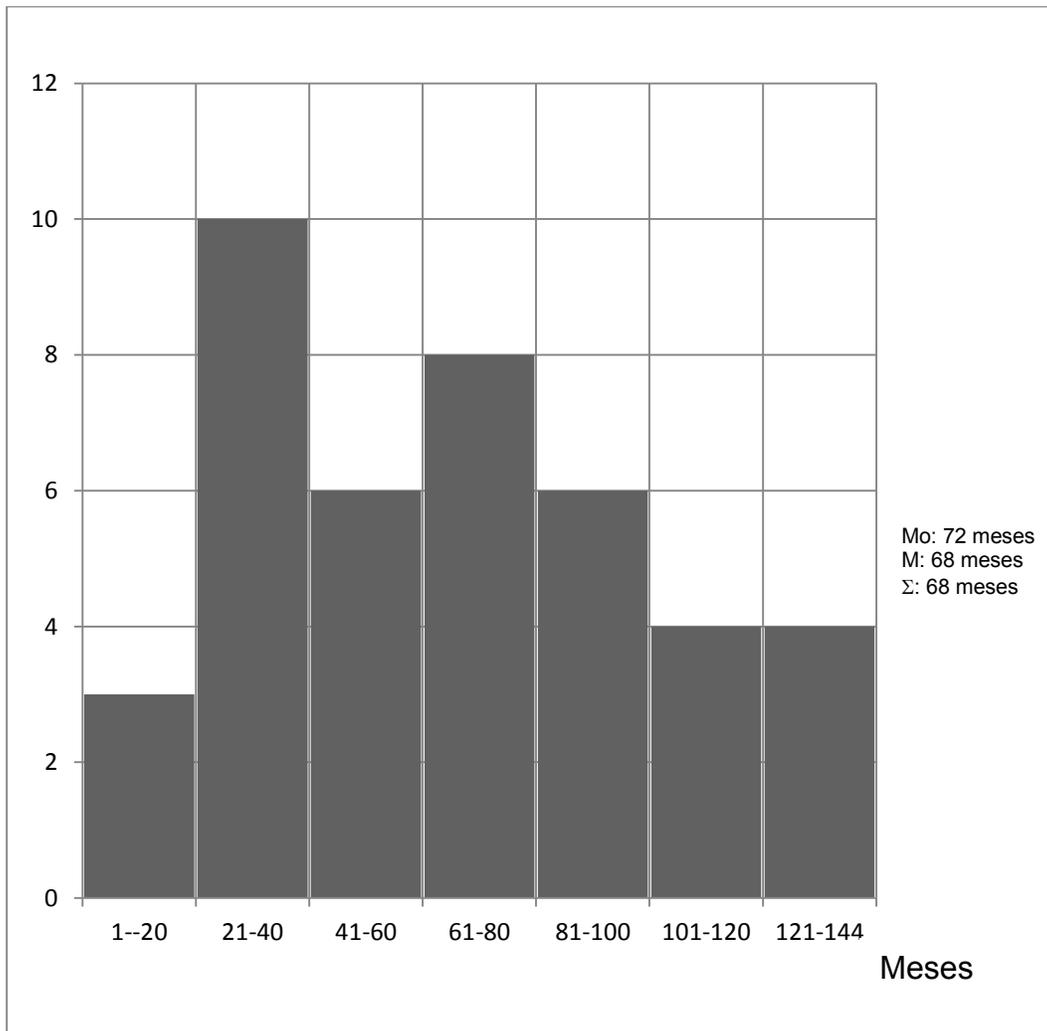
Gráficas.

Gráfica 1. Distribución por grupos de edades los casos de EMH, en el periodo de 1995 al 2011, del Instituto Nacional de Pediatría.



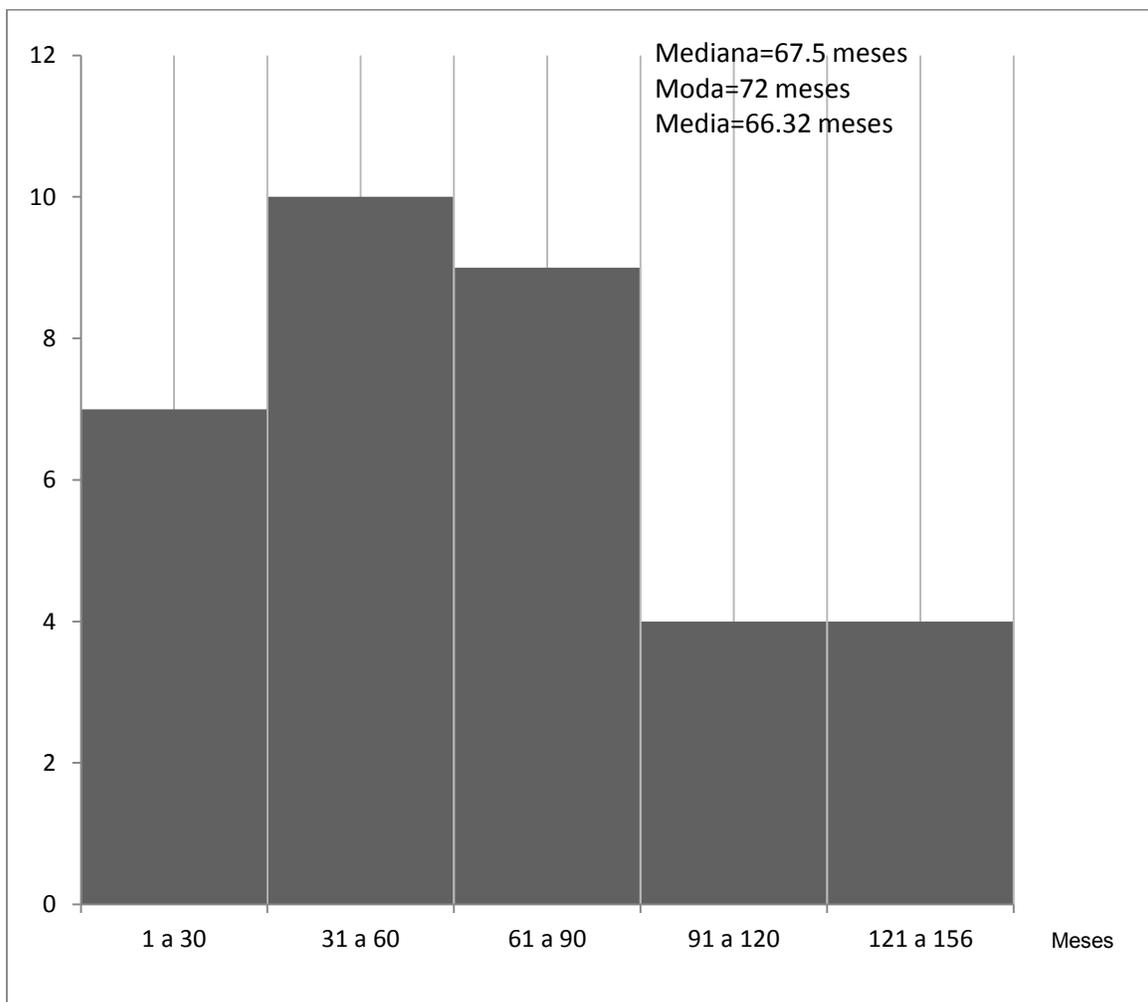
Fuente: Encuesta Anexo 1 Hoja de recolección de datos

Gráfica 2. Edad al diagnóstico de los casos de EMH en el periodo de 1995 al 2011, del Instituto Nacional de Pediatría.



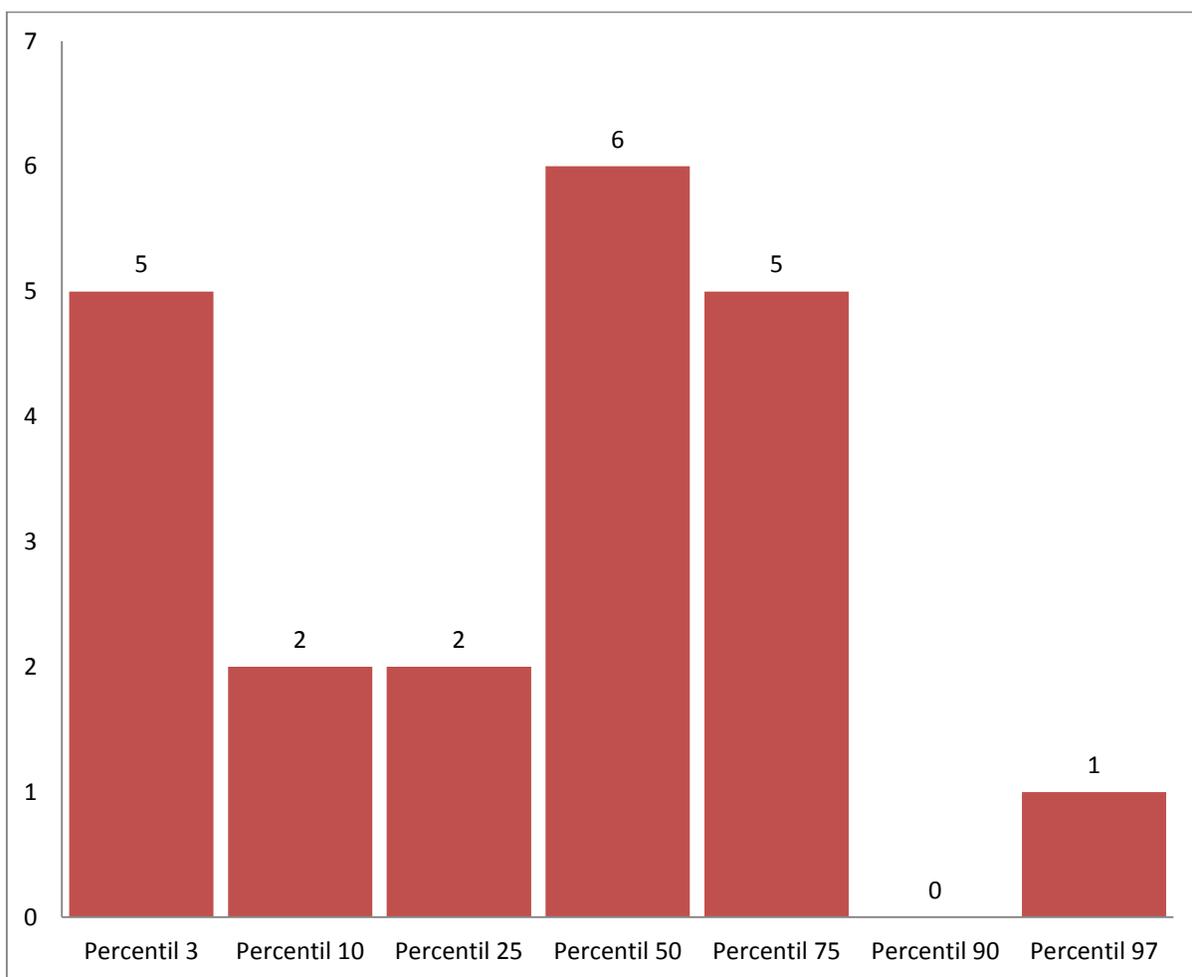
Fuente: Encuesta Anexo 1 Hoja de recolección de datos

Gráfica 3. Tiempo de seguimiento en los casos de EMH en el periodo de 1995 al 2011, del Instituto Nacional de Pediatría.



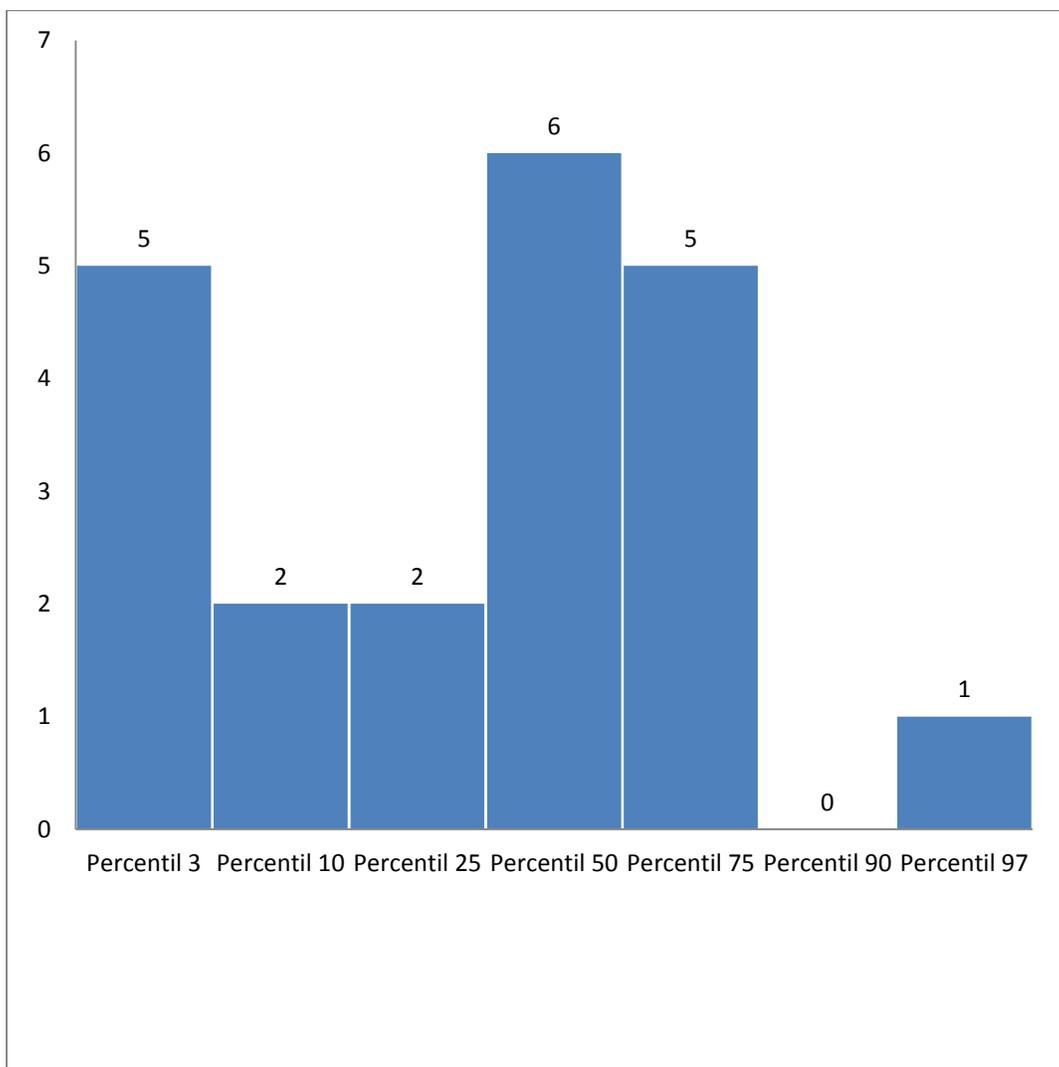
Fuente: Encuesta Anexo 1 Hoja de recolección de datos

Gráfica 4. Peso para la edad en niñas de los casos de EMH en el periodo de 1995 al 2011, del Instituto Nacional de Pediatría.



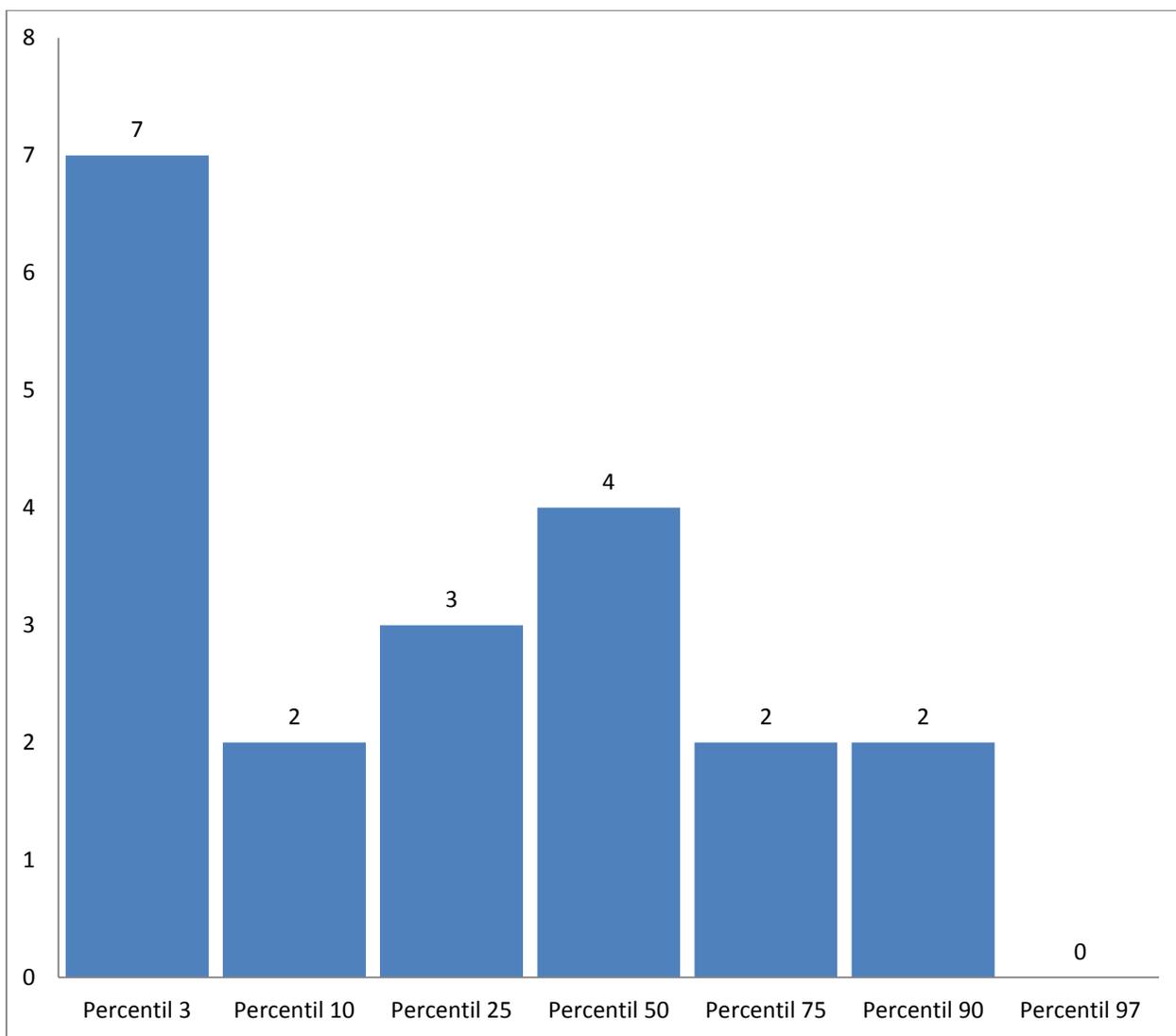
Fuente: Encuesta Anexo 1 Hoja de recolección de datos

Gráfica 5. Talla para la edad en niñas de los casos de EMH en el periodo de 1995 al 2011, del Instituto Nacional de Pediatría.



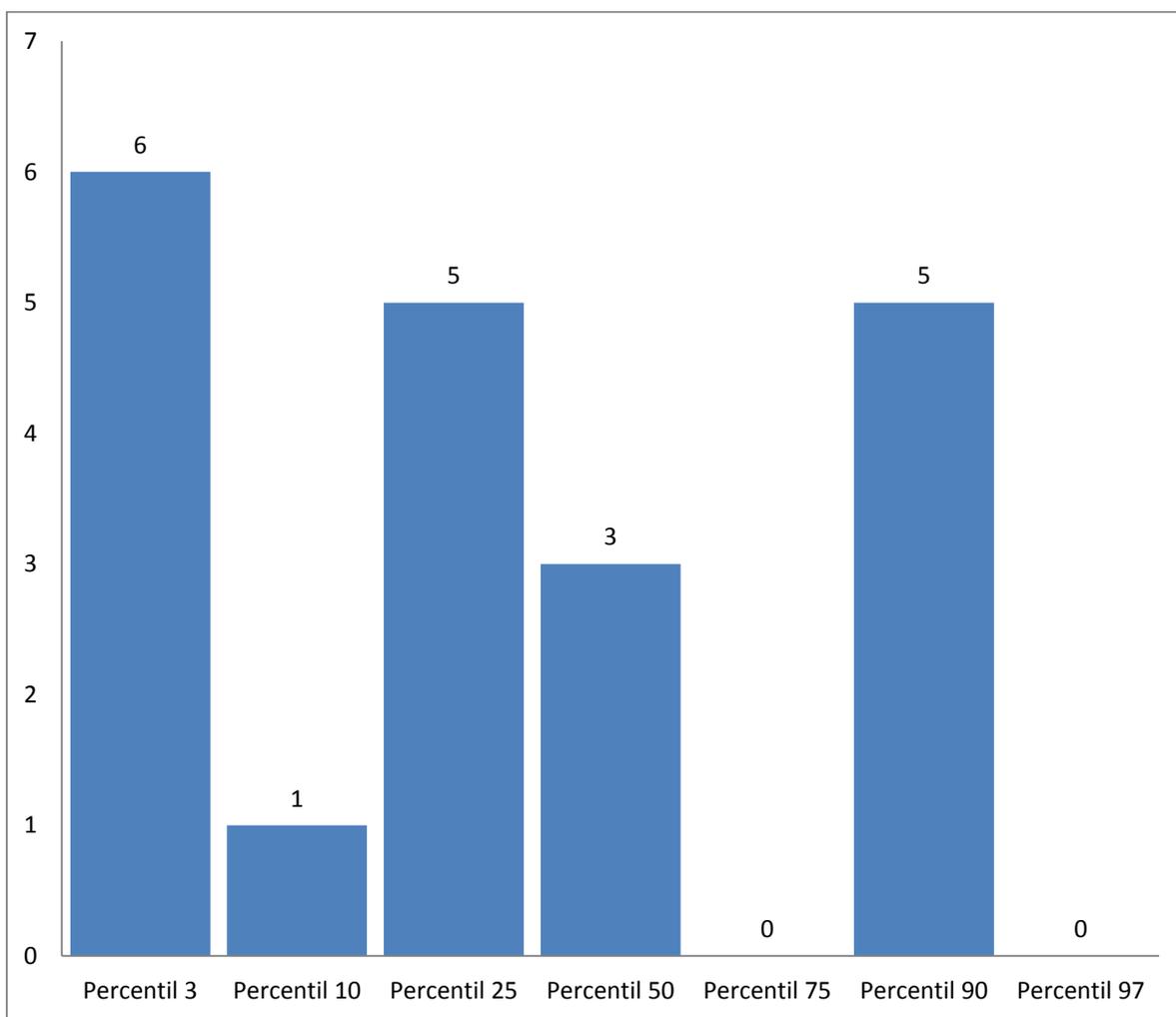
Fuente: Encuesta Anexo 1 Hoja de recolección de datos

Gráfica 6. Peso para la edad en niños de los casos de EHM en el periodo de 1996 al 2011, del Instituto Nacional de Pediatría.



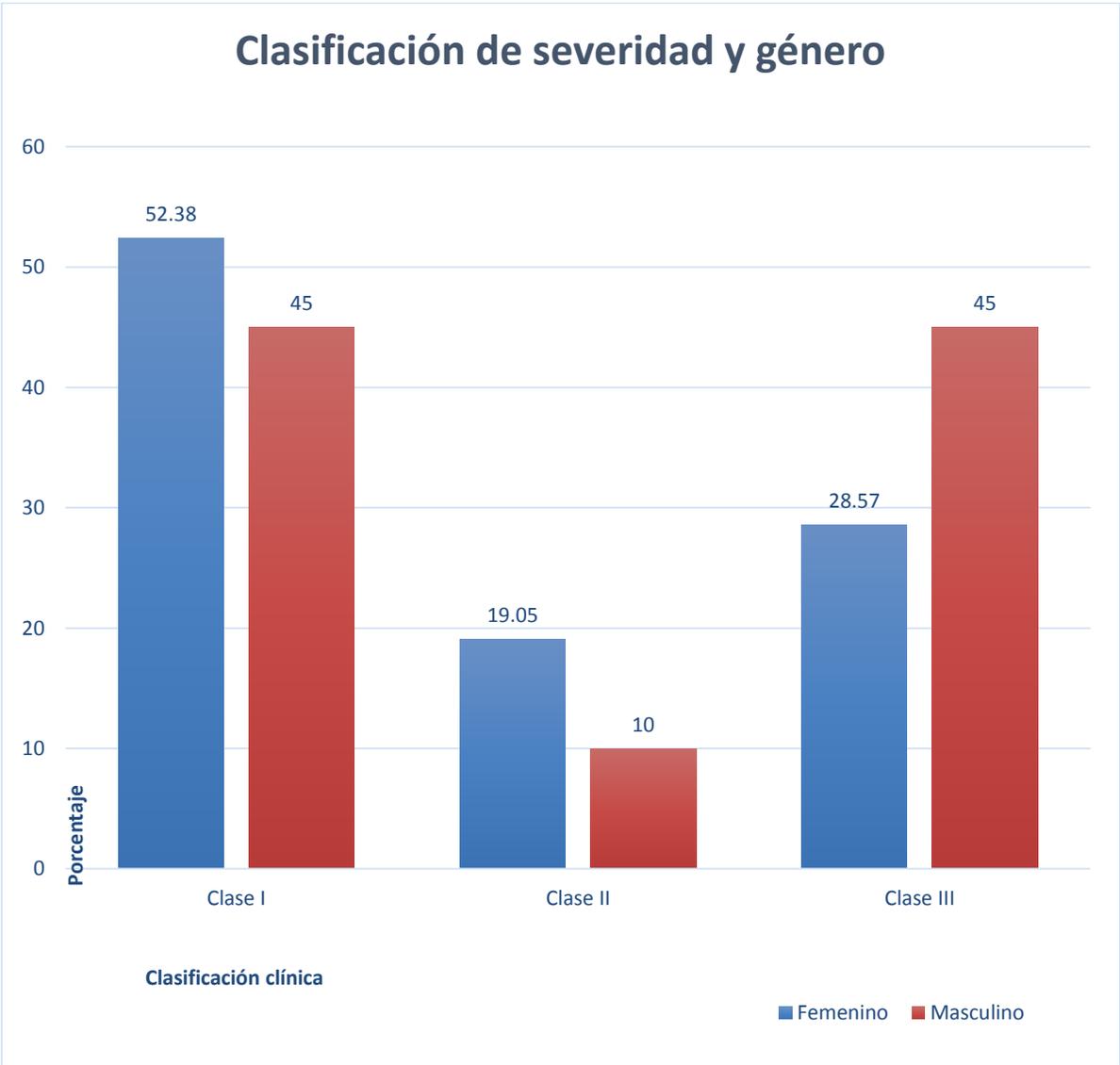
Fuente: Encuesta Anexo 1 Hoja de recolección de datos

Gráfica 7. Talla para la edad en niños de los casos de EMH en el periodo de 1995 al 2011, del Instituto Nacional de Pediatría.



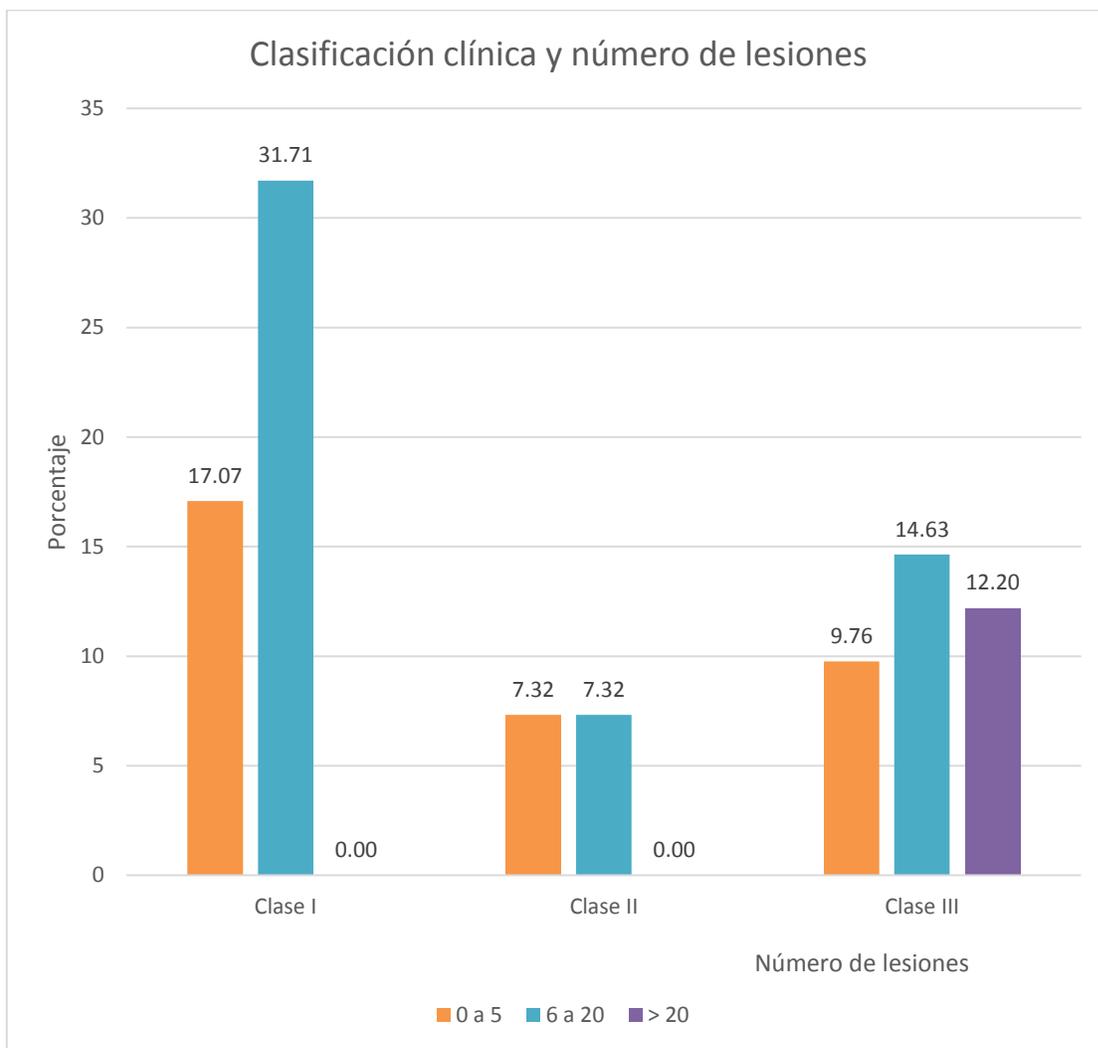
Fuente: Encuesta Anexo 1 Hoja de recolección de datos

Grafica 8. La asociación entre género y clasificación clínica de los casos de EMH en el periodo de 1995 al 2011, del Instituto Nacional de Pediatría.



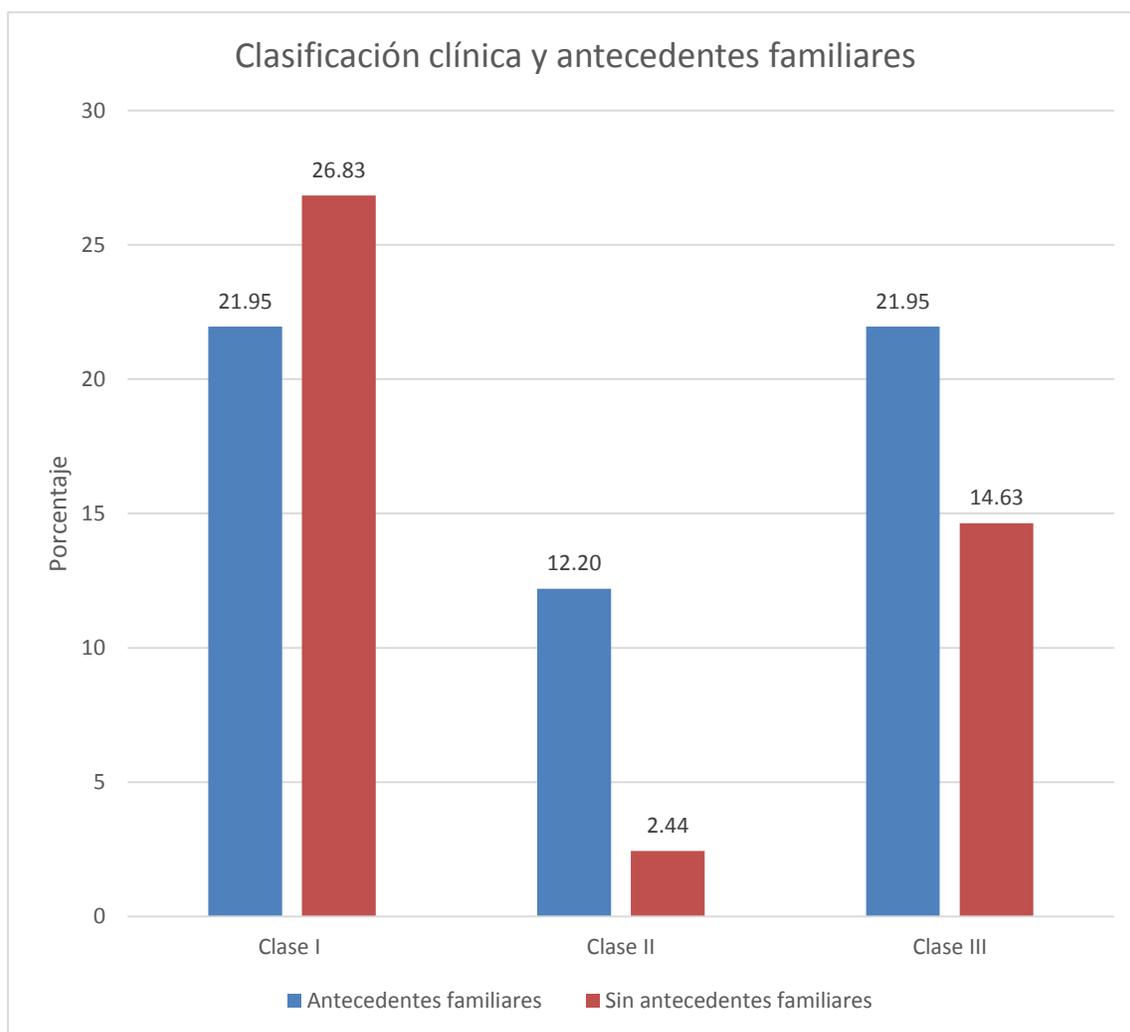
Fuente: Encuesta Anexo 1 Hoja de recolección de datos

Gráfica 9. La asociación entre número de lesiones y clasificación clínica de los casos de EMH en el periodo de 1995 al 2011, del Instituto Nacional de Pediatría.



Fuente: Encuesta Anexo 1 Hoja de recolección de datos

Gráfica 10. La asociación entre los antecedentes familiares y clasificación clínica de los casos de EMH en el periodo de 1995 al 2011, del Instituto Nacional de Pediatría.



Fuente: Encuesta Anexo 1 Hoja de recolección de datos

Referencias bibliográficas.

1. Raventós Canet A, Brotons Cuixart V, Linares Silveria L. Exostosis múltiple. An Pediatr (Barc). 2006;65(5):500-510.
2. Ortega Herrera R, Fernández Segura ME, Gómez de Trecevedo y Calvo I. Masa Poplítea asociada a Osteocondroma. An Pediatr (Barc). 2005;63(2):185-186.
3. Stieber JR, Dormans JP. Manifestaciones de las exostosis hereditarias múltiples. J Am Acad Orthop Surg. (Ed Esp) 2005;(4):186-196. J Am Acad Orthop Surg. 2005;(13):110-120.
4. Rey López A, Espejo Alonso L, Bonilla Madiedo L, Sánchez Díaz E, Box Gómez R. Condrosarcoma costal en un paciente portador de Exóstosis Múltiple Hereditaria: a propósito de un caso. Acta Ortopédica Castellano-Manchega. 2000;(1):29-33.
5. Cantú Elizondo JC, Gutiérrez Ramírez SF, Treviño Garza C. Exostosis Hereditaria Múltiple asociada a braquidactilia tipo E: Presentación de un caso clínico. Rev Mex Ped. 1997;64(2):75-76.
6. Thompson G, Scoles P V. Enfermedades de los huesos y articulaciones. Capítulo 642 Osteocondrodisplasias con desarrollo anárquico del tejido cartilaginoso o fibroso. En Nelson Tratado de Pediatría Bermann, Kliegman, Arvin. 15ª. Edición Volumen II México: McGraw-Hill;1996. 2462-2463 p.
7. González Almáraz G, Rosillo Ruiz A, Cavazos Gómez J. Distribución de los tumores óseos primarios en el Instituto Nacional de Ortopedia. (1987 a 1998). Cir Ciruj. 2002;70:18-25.
8. Stieber JR, Pierz KA, Dormans JP. Hereditary Multiple Exostoses: A current understanding of clinical and genetics advances. The University of Pennsylvania Orthopaedic Journal. 2001;14:39-48.
9. Solomon L. Bone Growth in Diaphysial Aclasis. J Bone Joint Surg Br. 1961;43B;(4):700-716.
10. Burges RC, Cates H. Deformities of the forearm in patient who has multiple cartilaginous exostosis. J Bone Surg Am. 1993;75:1313-18.
11. Madigan R, Worrall T, McClain E J. Cervical cord compression in Hereditary Multiple Exostosis: Review of the literature and report of a case. J Bone Joint Surg Am. 1974; 56:401-404.
12. Davis GG. Multiple Cancellous Exostosis. J Bone Joint Surg Am. 1906; s2-3:234-249.

13. Coon EC. Dyschondroplasia. *J Bone Joint Surg Am.* 1912; s2-9:604-614.
14. Marshall HW. A Case of Multiple Cartilaginous Exostosis. *J Bone Joint Surg Am.* 1916; s2-14:346-359.
15. Thomas Fairbank HA. From an atlas of general affections of the skeleton. Diaphysial Aclasis. *J Bone Joint Surg.* 1949; 31-B;(1):105-113.
16. Ehrenfried A. Hereditary Deforming Chondrodysplasia: more cases. *J Bone Joint Surg Am.* 1917; s2-15:463-478.
17. Pacheco López RC, Torres Gómez B, Ugalde Vitelly JA, Vecchyó Calcaneo C, Sastré Ortiz N. Enfermedad de Ollier de presentación bilateral. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Med Hosp Gen Mex.* 2001 64(3):152-156.
18. Kriebel V, Bergeim. Study of the metabolism in Multiple Exostosis. *J Biol Chem.* 1918; 179-185.
19. Underhill F, Honeij J, Bogert J. Calcium and Magnesium Metabolism in Certain Diseases. *PANS.* 1920; 6;79-81.
20. Sabotto E, Mansur A. Exostosis Cartilaginosa Múltiple. *Arch Arg Pediatr.* 2000;98(6):338-392.
21. Weiss AP, Dorfman HD. S-100 protein in human cartilage lesions. *J Bone Joint Surg Am.* 1986;68: 521-526.
22. Schamale GA, Conrad EU 3erd, Raskind WH. The natural history of Hereditary Multiple Exóstosis. *J Bone Joint Surg Am.* 1994;76:986-992.
23. Pierz KA, Stieber JR, Kusumi K. Hereditary Multiple Exostoses: One Center`s experience and review of etiology. *Clin Orthop and Rel Res.* 2002;401:49-59.
24. Bovée JVM, Sakkers RJB, Gerinaerd MJA, Taminiu AHM, Hogendoom PCW. Intermediate grade osteosarcoma and chondrosarcoma arising in an osteochondroma. A case report of a patient with hereditary multiple exostoses. *J Clin Pathol.* 2002;55:226-229.
25. Porter DE, Lonie L, Fraser M, Dobson Stone C, Porter JR, Monaco AP et al. Severity of disease and risk of malignant change in hereditary multiple exostosis. *J Bone Joint Surg Br.* 2004; 86-B7:1041-1046.
26. Greenway G, Resnick D, Bookstein JJ. Popliteal pseudoaneurysm as a complication of an adjacent Osteochondroma: Angiographic diagnosis. *AJR.* 1979;132:294-296.

27. Sakinci U, Yildirim E, Dural K, Han S. Giant chondrosarcoma and multiple hereditary exostoses: a very rare case report. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;22:147-
28. Wise CA, Clines GA, Massa H, Trask BJ, Lovett M. Identificación and localitation of the gene for EXTL, a third member of the Multiple Exostosis Gene Family. *Genome Res.* 1997; 7:10-16
29. Wuyts W, Van Hul W, De Boulle K, Hendrickx J, Bakker E, Vanhoenacker F et al. Mutations in the EXT1 and EXT2 genes in hereditary multiple exostoses. *Am J Hum Genet.* 1998; 62:346-354.
30. Cheung PK, McCormick, Crawford, Esko, Tufaro, Duncan. Etiological point mutations in the Hereditary Multiple Exostoses Gene EXT1: A functional analysis of heparan sulfate polymerase activity. *Am J Hum Genet.* 2001;69:55-66.
31. Francannet C, Cohen Tanugi A, Le Merrer M, Munnich A, Bonaventure J, Legeai Mallet L. Genotype-phenotype correlation in Hereditary Multiple exostoses. *J Med Genet.* 2001;38:430-434.
32. Ferreira DM. The expanding spectrum of congenital disorder of glycosylation. *J Pediatr.* 2005;147:728-30.
33. McCormick C, Duncan G, Goutsos. KT, Tufaro F. The putative tumor suppressors EXT1 and EXT2 form stable complex that accumulates in the Golgi apparatus and catalyses the synthesis of heparan sulphate. *PNAS.* 2000; 97:668-673.
34. Duncan G, McCormick C, Tufaro F. The link between heparan sulfate and hereditary bone disease: Finding a function for the EXT Family of putative tumor suppressor proteins. *J Clin Invest.* 2001; 108:511–516.
35. Iozzo R. Heparan Sulfate Proteoglycans: Intricate molecules with intriguing functions. *J Clin Invest.* 2001;108:165-167.
36. Dukes P, Montufar SD, Haynes R, Hecht JT. Ultrastructural abnormalities in cultured exostosis chondrocytes. *Ultrastructural Pathology.* 2002; 26:99-106.
37. Bovée JVMG, Cleton J AM, Taminiau AHM, Hogendoorn PC. Emerging pathways in the development of chondrosarcoma of bone and implications for targeted treatment. *Lancet Oncol.* 2005; 6: 599-607.
38. Kim B, Kitagawa H, Tamura J, Saito T, Kusche-Gullberg, Lindahl. Human tumor suppresor EXT gene family members EXTL1 and EXTL3 encode α 1,4-N-acetylglucosaminyltransferases that likely are involved in heparan sulfate/heparin biosíntesis. *PNAS.* 2001; 98:7176-7186.

39. Yamada S, Busse M, Ueno M, Kelly OG, Skarnes WC, Sugahara K. Embryonic fibroblasts with a gene trap mutation in EXT1 Produce short heparan sulfate Chains. *J Biol Chem.* 2004; 279: 32134-32141.
40. Álvarez López A, García Lorenzo Y. Tumores Óseos Cartilaginosos en niños. Reporte Epidemiológico de 20 años en Nuestro Hospital. *Acta Ortop Mex.* 2004; 18(5):191-195.
41. Black B, Dooley J, Pyper A, Reed M. Multiple Hereditary Exostoses. An epidemiologic Study of an Isolated Community in Manitoba. *Clin Orthop and Rel Res.* 1993;287:212-217.
42. Bridge J, Nelson M, Örndal C, Bhatia P, Neff JR. Clonal karyotypic abnormalities of the Hereditary Multiple Exostoses Chromosomal Loci 8q24.1 (EXT1) and 11p11-12 (EXT2) in patients with the sporadic and Hereditary Osteochondromas. *Cancer.* 1998; 82(9):1657-1663.
43. Price CHG. Primary Bone-forming tumours and their relationship to skeletal growth. *J Bone Joint Surg Br.* 1958; 40-B(3):574-593.
44. Vergara HJ, Nualart HL, Capdevila LR. Tratamiento quirúrgico de las deformidades del cúbito en osteocondromatosis múltiple. *Acta Ortop Mex.* 2005; 19(2): 61-66.
45. Kocher M, Sarwark J. What's New in Pediatrics. *J Bone and Joint Surg.* 2006; 86:1337-1346.
46. Parkash PG, Agarwal D. A middle-aged man with persisting chest opacity and multiple bony swellings. *CMAJ* 2006;175(10):1206-1207.
47. Fogel GR, McElfresh, Peterson HA, Wicklund PT. Management of deformities of the forearm in Multiple Hereditary osteochondromas. *J Bone Joint Surg Am.* 1984;66:670-680.
48. Wesscott HH. Multiple enchondromata of scapula. Report of a case. *J Bone Joint Surg Am.* 1925;7:469-473.
49. Dobelle M. An unusual location of an osteochondroma: Report of a case. *J Bone Joint Surg Am.* 1939; 21: 781-784.
50. Santos VJ. Multiple Osteocartilaginous Exostoses with neurological manifestation: case report. *J Bone Joint Surg Am.* 1929;11:260-271.
51. Minagi H, Newton TH. Cartilaginous tumors of the base of skull. *Am J Roentgenol.* 1969;105:308-313.

52. Sarwar M, Swischuck L, Schechter M. Intracranial chondromas. *Am J Roentgenol.* 1976; 127: 973-977.
53. Govender S, Parbhoo AH. Osteochondroma with compression of the spinal cord. *Bone Joint Surg Br.* 1999; 81-B: 667-669.
54. Noonan K, Feinberg J, Levenda A, Snead J. Natural history of Multiple Hereditary Osteochondromatosis of lower extremity and ankle. *J Pediatr Orthop.* 2002; 22:120-124.
55. Mimouni A, Nevo Y, Harel S. Winging of the scapula in a child with Hereditary Multiple Exostoses. *Pediatr Neurol.* 2002;26:74-76.
56. Entenza Surí J, Peña Marrero L, López Díaz H, Rondón García OV, Mirández Olarán HA, Hernández Espinosa OA. Osteochondroma de localización infrecuente. *Rev Cuban Ortop Traumatol.* 2003;17(1-2):101-104.
57. Meyer C, White C. Cartilaginous Disorders of the Chest. *RadioGraphics.* 1998; 18:1109-1123.
58. Stanton RP, Hansen MO. Function of the Upper Extremities in Hereditary Multiple Exostoses. *J Bone Joint Surg Am.* 1996; 78(4):568-73.
59. Shapiro F. Hereditary Multiple Exostoses. Anthropometric, roentgenographic, and clinical aspects. *J Bone Joint Surg Am.* 1979; 61: 815-824.
60. Glass R, Norton KI, Mitre S, Kang E. Pediatric Ribs: A Spectrum of Abnormalities. *Radiographics.* 2002; 22:87-104.
61. Malagón V. Development of Hip Dysplasia in Hereditary Multiple Exostosis. *Pediatr Orthop.* 2001;21(2):205-11.
62. Bloom R, Pattinson JN. Osteochondromatosis of the hip. *J Bone Joint Surg Am.* 1951;33-B:81-84.
63. Felix NA, Mazur JM, Loveless EA. Acetabular Dysplasia Associated with Hereditary Multiple Exostoses. *J Bone Joint Surg Br.* 2000; 82-B(4):555-557.
64. Francannet C, Cohen-Tanugi A, Le Merrer M, Munnich A, Bonaventure J, Legeai-Mallet L. Genotype-Phenotype Correlation in Hereditary Multiple Exostosis. *J Med Genet.* 2001;38:430-434.
65. Heiple K. Carpal Osteochondroma. *J Bone Joint Surg Am.* 1961; 43: 861-864.
66. Karasick D, Schweitser M, Eschelmann DJ. Symptomatic Osteochondromas: imaging features. *AJR.* 1997;168:1507-1512.

67. Hudson TM, Springfield DS, Spanier SS, Enneking WF, Hamlin DJ. Benign Exostoses and Exostotic Chondrosarcomas: evaluation of cartilage thickness by CT. *Radiology*. 1984; 152: 595-599.
68. Neshat A, Abbas D, Iraqi AA. A child with multiple bony swellings. *Postgrad Med J*. 1999;887(75):563-565.
69. Masada K, Tsuyuguchi Y, Hawaii H, Kawabata H, Noguchi K, Ono K. Operations for forearm deformity caused by Multiple Osteochondromas. *J Bone Joint Surg Br*. 1989;71-B:24-29.
70. Epstein DA, Levin EJ. Bone scintigraphy in Hereditary Multiple Exostoses. *Am J Roentgenol*. 1978;130:331-333.
71. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. Current Concepts Review: The surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *J Bone Joint Surg*. 1980;62-A:1027-1030.
72. Umar JM, Scully PS. Classifications in Brief. Enneking Classification: Benign and malignant tumors of the musculoskeletal system. *Clin Orthop Relat Res*. 2010;468:2000-2002.
73. Pedrini E, Jennes I, Tremosini M, Milanese A, Mordenti M, Parra A, Sgariglia F, Zuntini M et al. Genotype-Phenotype correlation study in 529 patients with Multiple Hereditary Exostoses: Identification of "Protective" and "Risk" Factors. *J Bone Joint Surg Am*. 2011;93:2294-2302.
74. Murphey M, Choi J, Kransdorf, Flemming DJ, Gannon FH. Imaging of Osteochondroma: variants and complications with radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics*. 2000;20:1407-1434.
75. Geirnaerd MJ, Hogendoorn PC, Bloem JL, Taminiau AH, Van der Woude HJ. Cartilaginous Tumors: Fast contrast-enhanced MR Imaging. *Radiology*. 2000;214:539-546.
76. Geirnaerd MJ. Cartilaginous tumors: Correlation of Gadolinium-enhanced MR Imaging and Histopathologic Findings. *Radiology*. 1993;186:813-817.
77. Jaramillo D, Hoffer F. Cartilaginous epiphysis and growth plate: normal and abnormal MR imaging findings. *AJR*. 1992;158:1105-1110.
78. Choong PFM, Kunisada T, Slavin J. The role of thallium-201 and pentavalent dimercaptosuccinic acid for staging cartilaginous tumours. *Int Sem Surg Oncol*. 2004; 1:10.

79. Cruz M, Bosch J. Atlas de Síndromes Pediátricos: Exostosis cartilaginosa múltiple. Barcelona. ESPAXS S.A; 2003, 134 p.
80. Kennedy L. Metachondromatosis. *Radiology*. 1983;148:117-118.
81. Wuyts W, Waeber G. Proximal 11p deletion syndrome (P11pDS) additional evaluation of the clinical and molecular aspects. *European J Human Genetics*. 2004;12:400-406.
82. Vaccaro M, Guarneri C, Blandino A. Trichorhinophalangeal Síndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:858-60.
83. Kransdorf M, Meis J. Extraskelletal Osseous and Cartilaginous tumors of the extremities. *Radiographics*. 1993;13:853-884.
84. Gómez Valencia L, Morales Hernández A, Salomón Cruz J, Cornelio García RM, Toledo Ocampo E. Exostosis múltiple hereditaria y Síndrome de Down. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2005;62:356-361.
85. Alfaro LJ. Espondilitis Anquilosante y exostosis hereditaria múltiple. Asociación inusual. *Rev Peruana Reumat*. 1995;1:3. Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/reuma/v01_n3/espondilitis.htm
86. Darilek S, Wicklund C, Novy D, Scott A, Gambello M, Johnston D, Hecht J. Hereditary Multiple Exostosis and Pain. *J Bone Joint Surg*. 2005;25(3):369-376.
87. Nevelsteen A, Pype P, Broos P, Suy R. Brachial artery rupture due to an Exostosis: Brief Report. *J Bone Joint Surg Br*. 1988;70-B:672.
88. Pritchett J. Lengthening the ulna in patients with Hereditary Multiple Exostoses. *J Bone Joint Surg*. 1986;68B(4):561-565.
89. Cooney W. En Bloc Resection of Tumor of the Distal End of The Ulna. *J Bone Joint Surg Am*. 1997;79-A(3):406-12.
90. Maffulli N, Hughes T. Ultrasonografic monitoring of Limb Lengthening. *J Bone Joint Surg Br*. 1992;74-B:130-32.
91. Siffert R, Levy RN. Correction of wrist deformity in Diaphysial aclasis by stapling: Report of a case. *J Bone Joint Surg Am*. 1965;47:1378-1380.
92. Hennekam RC. Hereditary multiple exostoses. *J Med Genet*. 1991;28:262-266.
93. Solomon L. Hereditary Multiple Exostosis. *J Bone Joint Surg*. 1963;45B(2):292-304.

94. Kivioja A, Ervasti H, Kinnunen J, Kaitila I, Wolf M, Böhling T. Chondrosarcoma in a family with multiple hereditary exostoses. *J Bone Joint Surg Br.* 2000;82-B(4):555-557.
95. Weber K. What's New in Musculoskeletal Oncology. *J Bone Joint Surg. Am* 2005;87:1400-1410.
96. Lange RH, Lange TA. Correlative radiographics, scintigraphics, and histological evaluation of exostosis. *J Bone Joint Surg Am.* 1984; 66:1454-1459.
97. Smithuis T. Exostosis Bursata. *J Bone Joint Surg.* 1964;46-B(3):544-545.
98. Bini A, Grazia M, Stella F, Petrella F. Acute massive haemopneumotorax due to solitary costal exostosis. *Interact Cardio Vasc Thorac Surg.* 2003;2(4):614-615.
99. Uchida K, Kurihara Y. Spontaneous haemothorax caused by costal exostosis. *Eur Resp J.* 1997;10:735-736.
100. Quirini G, Meyer J, Herman M, Russell E. Osteochondroma of the thoracic spine: an unusual cause of spinal cord compression. *AJNR* 1996;17:961-964.
101. Twersky J, Kassner G, Tenner M. Vertebral and costal osteochondromas causing spinal cord compression. *AJR* 1975;124(124):112-128.
102. Bolaños Salvatierra P. Osteocondroma único y múltiple (Exostosis Múltiple). *Acta Medic Costarric.* 1984; 27:208-214.
103. Valdespino Gómez VM, Cintra McGlone E, Figueroa Beltrán MA. Tumores óseos. Prevalencia. *Gac Med Mex.* 1990; 126:325-334.
104. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. Compendio Cancer/2000. Mortalidad/Morbilidad. Dirección General de Epidemiología. www.epi.org.mx
105. Fierro Velasco FJ. Frecuencias de tumores óseos primarios observados en biopsias de huesos obtenidas en dos centros clínicos de la Ciudad de Guadalajara, Jalisco (Tesis de maestría). (Colima, Col.): Universidad de Colima; 2008.56 p.
106. Baena Ocampo LC, Ramírez Pérez E, Linares González LM, Delgado Chávez R. Epidemiology of bone tumors in Mexico City: retrospective clinicopathologic study of 566 patients at a referral institution. *Ann Diagn Pathol.* 2009;13(1):16-21.
107. Estrada Villaseñor E, Delgado Cedillo EA, Rico Martínez G. Frecuencia de neoplasias óseas en niños. *Act Ortop Mex.* 2008;22(4):238-242
108. Schaison F, Anract P, Coste F. Chondrosarcoma in hereditary multiple exostosis and Ollier's disease: a clinical analysis of 29 cases and literature review. *RCO.* 1999;85(8):834.

109. Matsuno T, Ichioka Y, Yagi T. Spindle-cell sarcoma in patients who have osteochondromatosis. A report of two cases J Bone Joint Surg Am. 1988;70:137-141.
110. Aboharp Hassan Z, Zaragoza JL, García Rodríguez FM, Jiménez Villanueva X, Tena Suck ML, Molina Cárdenas HR. Condrosarcoma pélvico secundario y enfermedad de Ollier. Informe de un caso. Rev Mex Ortop. 2001;15(6):276-279.
111. O`Donnell P. Evaluation of focal bone lesiones: basic principles and clinical escenarios. Imaging. 2003; 15:298-323.
112. Sanerkin NG, Gallagher PA. Review of the behaviour of chondrosarcoma of bone. J Bone Joint Surg Br. 1979;61-B(4):395-400.
113. Zhi-Yie JT, Schlicht, Powell GJ, Thomas D, Slavin JL, Smith PJ, Choong. Multidisciplinary approach to diagnosis and management of osteosarcoma. A review of the St. Vicent`s Hospital experience. Intern Semin Surg Oncology. 2006;3(38):1-8.
114. Springfield DM, Gebhardt MC, McGuire MH. Instrucciona Course Lectures. The American Academy of Orthopaedic Surgeons. Chondrosarcoma: a Review. J Bone Joint Surg Am. 1996;78:141-9.
115. Bovée JVMG. EXT-Mutation Analysis and loss of heterozygosity in Sporadic and hereditary osteochondromas and secondary chondrosarcomas. Am J Hum Genet. 1999;65:689-698.
116. Bovée JVMG. Review. Multiple osteochondromas. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2008,3:3. Disponible en: <http://www.ojrd.com/content/3/1/3>
117. Reproducido de la publicación mensual No. 10 de Junio/1, 2002, de la CEMH. Disponible en <http://www.mhecoalition.com>
118. NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-031-SSA2-1999, para la atención a la salud del niño.

**ANEXO 1: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS
PERFIL CLINICO DE LA EXOSTOSIS MULTIPLE HEREDITARIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRIA. ESTUDIO RETROSPECTIVO DEL PERIODO 1995-2011.**

Fecha de recolección de la información, No IDENTIFICACION.			
Nombre			
Edad/Fecha de nacimiento	Años	meses	
Género	1: Masc	2: Fem	
Lugar de Origen			
No. De expediente			
Edad al diagnóstico	Años		
Antecedentes Heredofamiliares de EHM	0. No 1. Si Quién	2. Papa 3. Mama 4. Hermanos	5. Tíos 6. Abuelos 7. Otras
Signos y síntomas cuando acude por primera vez	1. Dolor 2. deformidad 3. Otra		
Radiografías	0.No 1. Si 2. resultados		
Diagnóstico histopatológico	Biopsia 0. No 1. Si Cuál fue el resultado _____		
Radiografías Reporte oficial	0. No 1. Si ¿Cuál fue el resultado?:		
Estado clínico actual	1. Sintomático 2. Asintomático 3. Desconocido		
Seguimiento Clínico:	Citas: _____ Tiempo de seguimiento: meses años		
Seguimiento Clínico	1. Citas subsecuentes de ortopedia 2. Servicios: 1.consulta externa de pediatría		
Interconsulta Oncología	0. No 1. Si Cuantas Citas?		
Interconsulta Genética	0. NO 1. Si cuantas citas?		
Interconsulta Rehabilitación	0. No 1. Si Cuantas citas?		
Tratamiento empleado	1) Quirúrgico: 0.No 1.Si Cuál? 2) Médico: 0.No 1. Anti-inflamatorio 2. Aparato ortopédico 3. Otros		
Complicaciones	1) Vasculares 2) Nerviosas 3) Ligamentosas 4) Traumáticas 5) Otras		
Topografía	1. Izq. número	2. Der número	
Metáfisis distal del fémur			
Metáfisis proximal del fémur			
Metáfisis proximal de húmero			
Metáfisis distal de húmero			
Metáfisis distal del peroné			
Metáfisis proximal de la tibia			
Metáfisis distal de la tibia			
Metáfisis distal del radio			
Costal			
Claviculas			
Escapular			
Falanges			
Metacarpianos			
Metatarsianos			
Cadera			
Total de lesiones			
Estatura (percentil) peso (percentil)			
Observaciones			