



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PETRÓLEOS MEXICANOS SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD  
GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA  
ESPECIALIDAD  
**FACULTAD DE MEDICINA**

DESCRIPCIÓN DEL ESPECTRO MUTACIONAL Y FENOTÍPICO DE PACIENTES CON  
OSTEOCONDROMATOSIS MÚLTIPLE EN PACIENTES MEXICANOS DE LOS SERVICIOS  
MÉDICOS DE PETRÓLEOS MEXICANOS.

**TESIS DE POSGRADO**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
MÉDICO ESPECIALISTA EN TRAUMATOLOGÍA Y ORTOPEDIA

PRESENTA:

DR. GABRIEL ALEJANDRO LÓPEZ GIRÓN

TUTOR DE TESIS:

DR. DAVID EDUARDO CERVANTES BARRAGÁN

ASESOR DE TESIS:

DR. RICARDO ENRIQUE MARTÍNEZ BISTRAIN

ASESOR DE TESIS:

DRA. CARMEN ALAEZ VERNON

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MEXICO, NOVIEMBRE 2018



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



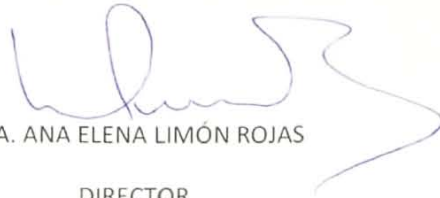
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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.

HOJA DE FIRMA



DRA. ANA ELENA LIMÓN ROJAS

DIRECTOR



DR. JESUS REYNA FIGUEROA

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



DR. OSCAR A. MARTÍNEZ MOLINA

JEFE DE SERVICIO ORTOPEDIA TITULAR DE CURSO



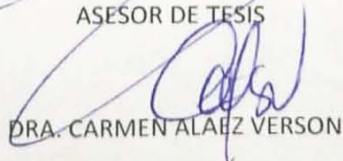
DR. DAVID E. CERVANTES BARRAGÁN

TUTOR DE TESIS



DR. RICARDO E. MARTÍNEZ BISTRAIN

ASESOR DE TESIS



DRA. CARMEN ALAÉZ VERSON

ASESOR DE TESIS



PETRÓLEOS MEXICANOS SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD  
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD SERVICIO DE  
TRAUMATOLOGÍA Y ORTOPEDIA

INDICE.....	3
TITULO.....	4
DEFINICIÓN DEL PROBLEMA .....	4
MARCO TEÓRICO.....	5
JUSTIFICACIÓN.....	11
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	12
OBJETIVO GENERAL.....	12
OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	12
DISEÑO DE ESTUDIO.....	13
DEFINICION DEL UNIVERSO .....	13
CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN.....	13
DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	14
MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
RECURSOS Y LOGÍSTICA.....	14
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	17
RESULTADOS.....	18

DISCUSIÓN .....	21
CONCLUSIONES .....	23
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	24
ANEXOS.....	27

## I TÍTULO

### DESCRIPCIÓN DEL ESPECTRO MUTACIONAL Y FENOTÍPICO DE PACIENTES CON OSTEOCONDROMATOSIS MÚLTIPLE EN PACIENTES MEXICANOS DE LOS SERVICIOS MEDICOS DE PETRÓLEOS MEXICANOS.

## II DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

La Osteocondromatosis Múltiple Hereditaria (OMH) es una enfermedad rara en la población mundial que puede afectar a cualquier grupo étnico, es caracterizada por exostosis osteocartilaginosas en múltiples huesos de la economía humana pudiendo ser discapacitante o culminar en la malignización de estas tumoraciones en los casos mas severos. La ciencia hoy en día ha avanzado lo suficiente para localizar la base de su patogenia molecularmente en mutaciones genéticas, sin embargo no ha podido dilucidar una descripción que permita distinguir el espectro mutacional y fenotípico entre ellas con el fin de lograr un mayor grado de sospecha clínica que optimice el tiempo diagnóstico, mejore el pronóstico y permita un tratamiento oportuno de sus complicaciones.

### III MARCO TEÓRICO

#### III.1 Epidemiología de la Osteocondromatosis múltiple.

La osteocondromatosis múltiple hereditaria o exostosis múltiple hereditaria (OMIM 133700, OMIM 133701) también llamada aclasia diafisiaria o exostosis cartilaginosa múltiple son otros términos con los cuales se le puede conocer a esta entidad patológica (1) (2) (3). La Osteocondromatosis múltiple hereditaria esta considerada dentro de las cinco condiciones polioestóticas mas relevantes para el diagnóstico clínico, de entre las cuales se encuentran la Encondromatosis múltiple (enfermedad de Ollier y síndrome de Mafucci), Displasia fibrosa, Enfermedad ósea de Paget (Osteitis Deformans), las Metástasis esqueléticas y la Exostosis Múltiple Hereditaria (Osteocondromatosis) siendo la única con riesgo de recurrencia elevado (4) (5). Es una enfermedad rara sin un tratamiento curativo hasta la fecha (6), que puede significar un reto diagnóstico para el médico, ya que, aunque aparentemente esta se identifica con relativa facilidad radiográficamente, en etapas tempranas pasa clínicamente desapercibida. Se trata de una enfermedad por lo común benigna caracterizada por el desarrollo de múltiples exostosis (en este caso correspondientes a el desarrollo de osteocondromas benignos) con predominio en los huesos largos (2), de aquí que el termino osteocondromatosis múltiple sea el termino más aceptado y certero, ya que denota precisamente la naturaleza de los mismos, siendo identificados entonces como procesos cartilagosos que osifican formando exostosis (1).

La tasa de morbilidad es mayor en varones que en mujeres, con un radio 1.5:1 debido a que las mutaciones manifiestan un efecto fenotípico más débil en el sexo femenino. (7) Los osteocondromas se desarrollan durante la primera década de la vida, con un cese en su crecimiento una vez que se alcanza la madurez esquelética en el paciente. A pesar de que los osteocondromas son el tumor benigno más común en México, 43% de los tumores benignos y 28.5% de todos los tumores óseos (8), tiene una prevalencia en occidentales entre 1:50,000-100,000 (9) donde aproximadamente el 10% de la población tiene una mutación de novo (10) (11). Se ha reportado en varias series la existencia

de variabilidad fenotípica acorde a la población estudiada, con una significancia que se traduce en la severidad de la enfermedad, sus repercusiones ortopédicas y en la calidad de vida del paciente y su familia, justificando la importancia de la identificación de la mutación implicado, que explique esta enfermedad y así conocer el espectro mutacional y características clínicas población mexicana.

### III.2 Bases moleculares de la osteocondromatosis múltiple

La osteocondromatosis múltiple es una enfermedad genética con un patrón de herencia autosómico dominante, causada por variantes patológicas en los genes EXT1 (Exostosin-1) en el locus 8q24.11 y EXT2 (Exostosin-2) en el locus 11p11.2, respectivamente. (7) (12) (13) (14) (15) ambos genes tienen una función supresora de tumor. Pueden ser heredados o partir de una mutación de novo, siguiendo entonces el patrón de herencia ya conocido. En las series publicadas presentan una distribución de 65% para EXT1 y 30% para EXT2 respectivamente en diversas series (16). El gen EXT1, además de ser el más frecuente, reporta una relación con mayor cantidad de osteocondromas y deformidad, por lo consiguiente mayor gravedad de la enfermedad y mayor tasa de complicaciones (7) (11). Actualmente se han identificado alrededor de 400 mutaciones diferentes en los genes EXT1 y EXT2 respectivamente asentadas en la Base de Datos de Mutación de Osteocondromatosis Múltiple (MOdb) y por sus siglas en inglés así como la Multiple Osteochondromas Mutation Database (<http://medgen.ua.ac.be/LOVD>) (17) (18). (15) (16) (19) (20) (21) (22). La identificación de mutaciones se puede realizar mediante secuenciación automatizada para la búsqueda de mutaciones puntuales, sin embargo, al ser una entidad con heterogeneidad genética, (dos genes involucrados), se han desarrollado técnicas novedosas que permiten el estudio de ambos genes con secuenciación de nueva generación (NGS) mediante paneles de genes, permitiendo un diagnóstico más rápido y a menor costo

Los genes EXT1 y EXT2 codifican glicoproteínas transmembrana tipo 2 localizadas en el retículo endoplásmico, estas glucosiltransferasas, catalizan la polimerización de heparán sulfato (HS) en

proteoglicanos de heparán sulfato (HSPGs). Estos Proteoglicanos protagonizan la difusión en la señalización de Indian Hedgehog (Ihh) que es un importante regulador en la proliferación de los condrocitos y diferenciación de la placa de crecimiento. (16) (2).

### III.3 Cuadro clínico

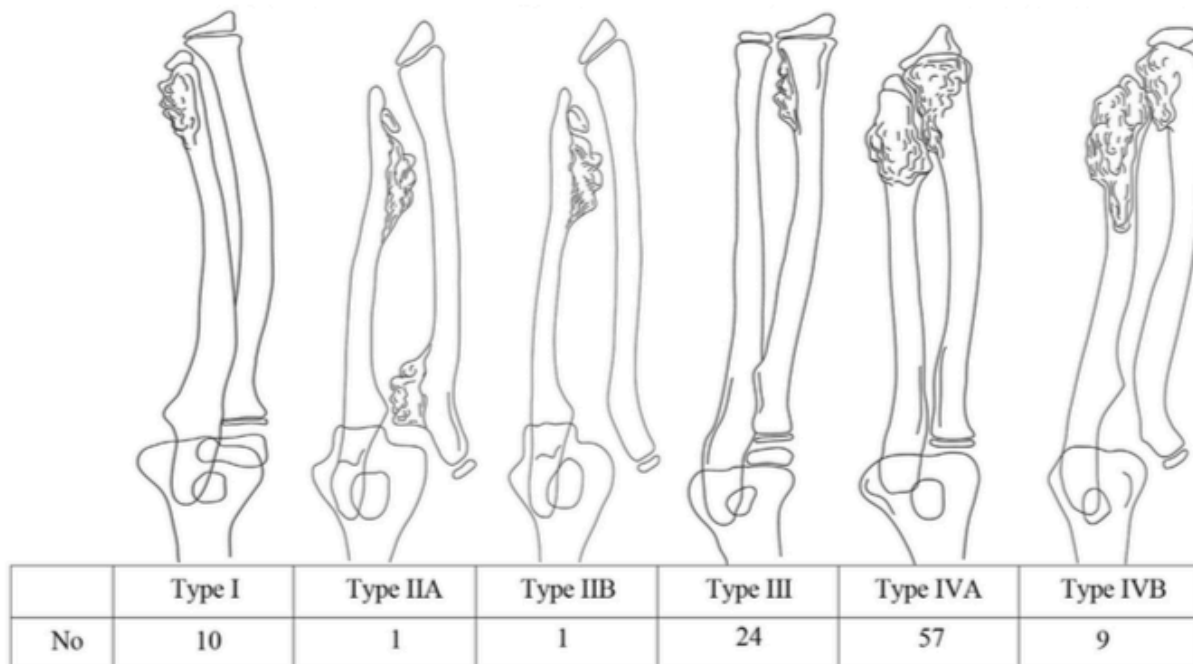
Clínicamente la Osteocondromatosis es caracterizada por múltiples capas cartilaginosas sobresaliendo de las áreas de la placa de crecimiento yuxtaepifisarios en los huesos largos predominantemente o en las superficies de huesos planos, como la escápula. Los huesos de la cara no se encuentran afectados (2). la madurez esquelética en niños pequeños con Osteocondromatosis múltiple es menor que la de que correspondiese para su edad, mientras que en los adolescentes es mayor para la edad. Con un aumento en el viraje esta relación que se da alrededor del inicio de la adolescencia. Este fenómeno podría explicar la talla baja en pacientes con osteocondromatosis múltiple. (23). El número de osteocondromas puede variar incluso en miembros de la misma familia, sin embargo, la media de presentación es de 15 a 18 (2). Los datos clínicos de alarma que sugieren una transformación maligna son aparición e incremento de dolor y crecimiento acelerado (9).

El cuadro clínico incluye discrepancias en longitud de extremidades (10-50%). angulación en varo o valgo de la rodilla (8-33%), deformidad del tobillo (2-54%), estatura desproporcionada en (37-44%) (2) otra complicación muy frecuente es el pinzamiento de algunas articulaciones. (4) Otras complicaciones menos frecuentes son el atrapamiento de nervios, situando en orden decreciente el atrapamiento de nervio mediano, cubital, y menos frecuente el peroneo que puede incluso condicionar un pie caído. (19) La aparición de osteocondromas a nivel de columna también es poco frecuente variando de 7 a 9% (24) siendo la presentación en la columna cervical del 50%, principalmente C2, C3 y C6 en orden decreciente y la región torácica como segunda región en frecuencia, la sintomatología correspondiente suele ser variada, destacando como principal síntoma el dolor. Las



lesiones con afección en conducto medular suelen ser traumáticas puesto que la tendencia de crecimiento del osteocondroma suele ser fuera del mismo. (25). La complicación ortopédica más significativa es la deformidad de angular de antebrazo (por un acortamiento cubital con consiguiente arqueamiento del radio) y tobillo (2) y se pueden presentar en (39-60%),

Existen diversas clasificaciones de severidad de acuerdo: a) El número de osteocondromas presentados, siendo entonces (A: menor a 20; y B: más de 20) (16) (26) (27). y b) las deformidades de antebrazo y su severidad es la propuesta por Taek Jung, que intenta predecir las probabilidades de luxación de cabeza radial, identificando la población con mayor riesgo de presentarla incluyendo dos grupos comúnmente encontrados en la práctica clínica. (28) (29) Estas clasificaciones en conjunto permiten determinar la severidad del cuadro clínico, leve con menos de 20 osteocondromas sin limitación funcional, moderado mas de 20 osteocondromas sin limitación funcional, y mas de 20 con limitación funcional.



**FIGURA 1.0** Clasificación propuesta por Taek Jung para la exostosis múltiple hereditaria. Tipo I Las exostosis se presentan en la porción distal del cúbito, Tipo II Además de las exostosis distales del

cúbito, la cabeza del radio se encuentra luxada, Tipo IIA: LA cabeza radial se encuentra luxada debido a la exostosis en la metáfisis proximal del radio. Tipo IIB Sin exostosis en la metáfisis proximal del radio, Tipo III Con exostosis en la porción distal del radio, Tipo IV Las exostosis se encuentran presentes en las porciones distales del radio y cúbito, Tipo IVA No hay luxación radial, Tipo IVB Existe luxación radial.

Si bien, son tumores benignos, existe riesgo de malignización de un osteocondroma a condrosarcoma periférico secundario; incrementándose con la edad, del 2 al 5%. (15) El diagnóstico de la osteocondromatosis múltiple se basa principalmente en los hallazgos radiográficos encontrados (30).

#### III.4 Tratamiento

Aunque por el curso de su benignidad no se opte de primera intención por la remisión de estas exostosis, sino que el tratamiento quirúrgico se reserve para aquellas situaciones en las que se produzca precisamente las complicaciones mecánicas o la presunción de malignidad dictada por los datos clínicos del paciente, se han intentado desarrollar medicamentos capaces inhibir el crecimiento de estas exostosis mediante, heparanasa o inhibidores de BMP (proteína morfogenética) terapias encaminadas a revertir la deficiencia de HS (Heparán Sulfato) aunque esto se encuentre en fase de experimentación en modelos murinos. (4) (31)

La amplia gama de tratamiento va encaminada precisamente a la gran variedad de complicaciones que surgen a raíz de los problemas biomecánicos que puede condicionar o incluso de características sarcomatosas. Dentro de los tratamientos con buenos resultados se incluyen resección artroscópica de exostosis, terapias de rehabilitación con entrenamiento excéntrico, hasta la sustitución articular (32) (33). Pese a que la radiografía simple es diagnóstica y el primer abordaje imagenológico

(5), la Resonancia Magnética y La Tomografía Computada Multidetectora (MDCT) por sus siglas en inglés han demostrado así mismo utilidad en una mejor descripción de la cortical patognomónica y continuidad medular de la lesión en los huesos afectados así como el diagnóstico de complicaciones y planeación quirúrgica (24) (25) (28) (26) (26)

Respecto al pronóstico, la OMH requiere de un seguimiento estrecho para evitar cualquiera de sus complicaciones. En niños y adolescentes se sugiere seguimiento cada 6 a 12 meses para evitar cualquier alteración en el crecimiento o malignización; en adultos el seguimiento puede efectuarse de 12 a 24 meses enfocado a la detección oportuna de deformidad y tratamiento en caso de malignización dependiendo de las zonas de mayor riesgo (pelvis, escápula o fémur proximal). Es fundamental que los pacientes reciban asesoría genética respecto a su padecimiento, pautando el seguimiento correspondiente de acuerdo a los estándares de tratamiento para osteocondromatosis múltiple. (26)

### III.5 Osteocondromatosis múltiple en población mexicana

Existen reportes de caso de esta enfermedad en población mexicana, sin embargo, estos estudios son poco extensos, sin estudios moleculares y no existen series grandes de pacientes, que muestren correlación genotipo-fenotipo; así mismo se desconoce el espectro mutacional de esta entidad en nuestra población (8) (13) (25).

El espectro mutacional puede ser identificado de manera más rápida mediante el uso de la técnica de secuenciación masiva (NGS) en población usuaria de PEMEX. A pesar de que otras técnicas han sido implementadas para la detección de estos genes y sus mutaciones, la secuenciación masiva puede ser una alternativa viable con las ventajas de costo y tiempo en comparación con otras técnicas para su estudio. (16) (20) (34) Teniendo en cuenta las complicaciones musculoesqueléticas que deriven de sus implicaciones biomecánicas, que pueden llegar a ser incapacitantes y que a pesar

de ser una enfermedad por lo usual de carácter benigno. Reconocerla puede ayudar a comprender en mayor medida esta entidad patológica y clínicamente su grado de severidad aproximado acorde al gen presentado (16) en nuestra población mexicana usuaria de los servicios de salud de PEMEX, ya que muchos de los aspectos de la variabilidad fenotípica observada en estos pacientes aún están pendientes por entender a nivel genético y como se sugiere en la iniciativa del Human Variome Project (HVP), [proyecto encaminado a desarrollar y fomentar el esfuerzo internacional identificar genes, mutaciones y las variantes asociadas con variabilidad fenotípica e indicios de enfermedad humana. Es necesaria la identificación de las mutaciones en los genes causantes en familias de y casos esporádicos en diversas poblaciones para el entendimiento y asesoramiento genético completo de esta entidad (16) (35).

#### IV JUSTIFICACIÓN

La Osteocondromatosis múltiple hereditaria es una enfermedad rara en la población mundial, su correlación genotipo- fenotipo no se encuentra bien establecida de acuerdo a la variabilidad que puede existir entre poblaciones por lo que conocer las mutaciones en población mexicana y su comportamiento es una aportación de conocimiento nuevo, ya que este no ha sido reportado, aunado a esto, es capaz de ayudar a un seguimiento adecuado, previniendo complicaciones inherentes a la patología (como deformidad, riesgo de luxación y malignización).

Por su patrón de herencia la búsqueda intencionada de familiares predice el riesgo de recurrencia para las familias ayudando a brindar una mejor orientación a los pacientes y familiares respecto de su padecimiento y su severidad objetivamente, empleando y conjuntando la clasificación internacional de osteocondromatosis y la de Taek Jung, ya que esta última no ha sido empleada como un elemento objetivo para establecer la severidad del cuadro clínico presentado haciendo una

correlación genotipo-fenotipo en la osteocondromatosis múltiple, con la ventaja de contar con la infraestructura y convenios para su elaboración en nuestro hospital.

## V PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el espectro mutacional y características clínicas en pacientes con osteocondromatosis múltiple hereditaria en los pacientes usuarios de PEMEX?

## VI OBJETIVO GENERAL

El presente trabajo tiene como objeto describir el espectro mutacional y características clínicas en pacientes con Osteocondromatosis Múltiple Hereditaria en usuarios de los servicios médicos del Hospital Central Sur de Alta Especialidad (HCSAE) de Petróleos mexicanos (PEMEX) mediante la técnica NGS por sus siglas en inglés (Next Generation Sequencing) de secuenciación masiva (MPS Massive Parallel Sequencing) utilizada en el Laboratorio de diagnóstico Genómico Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN).

## VII OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar grado de severidad respecto de la clasificación internacional osteocondromatosis múltiple hereditaria, y taek jung.
- Correlacionar grado de severidad establecido con el gen implicado.

## METODOLOGÍA

### VIII DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio descriptivo, observacional, transversal de una serie de casos de osteocondromatosis múltiple hereditaria.

### IX DEFINICIÓN DEL UNIVERSO

Pacientes con osteocondromatosis múltiple hereditaria diagnosticado clínicamente y radiográficamente con dos o más osteocondromas en los cuales se acepte realizar estudio molecular.

### X CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN

#### Criterios de Inclusión

Pacientes con osteocondromatosis múltiple hereditaria que acepten realizar estudio clínico, radiográfico completo (serie ósea, con énfasis en la proyección AP y lateral de antebrazos), y estudio molecular.

#### Criterios de exclusión

Pacientes a los que se les haya realizado identificación genética correspondiente.

Pacientes con otras displasias óseas poliostóticas.

Pacientes quienes se nieguen a participar en el estudio o rechacen las tomas de muestras o pruebas diagnósticas.

## Criterios de eliminación

Pacientes los cuales no quieran o rechacen ser estudiados genéticamente (llámese no realizar muestreo, no conocer su patrón genético implicado, abandono de consultas).

## XI DEFINICIÓN DE VARIABLES

### ESTUDIOS DESCRIPTIVOS

Variables Principales		Variables Generales	
Variable	Escala	Variable	Escala
Osteocondromatosis Multiple Hereditaria	nominal	Genero	Nominal
		Escala Taek Jung	Nominal
		Escala Internacional de Osteoconcrmatosis Variantes patológicas en los genes <i>EXT1</i> y <i>EXT2</i>	Nominal

**TABLA 1.0** Definición de variables

## XII MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizará una revisión dentro del sistema de archivo clínico de la red de Pemex, buscando pacientes por diagnósticos, utilizando los términos exostosis múltiple, se depurarán por diagnóstico

correcto, se rastrearán y citarán a la consulta externa rastreando entonces el patrón de herencia presentado en cada uno, ampliando el muestreo de pacientes.

El diagnóstico se corroborará radiográficamente por la presencia de mas de 2 osteocodromas en series radiográficas.

Los pacientes se clasificarán en tres clases clínicas acorde a su presentación y la presencia de deformidades y sus limitaciones funcionales. (I: sin deformidades y sin limitaciones funcionales; II: deformidades presentes y sin limitaciones funcionales; y III: deformidades presentes y limitaciones funcionales), Las deformidades se subclasificaron según el número de osteocondromas presentados, siendo entonces (A: menor a 20; y B: más de 20). La población pediátrica será comparada en percentilas correspondientes de talla para la edad.

Para las limitaciones funcionales se tomaron en cuenta las deformidades de antebrazo y se clasificaron según la clasificación propuesta por Taek Jung, que toma en cuenta la localización de los osteocondromas en antebrazo y la presencia o no de luxación radial, con la posibilidad de predecir las probabilidades de luxación de cabeza radial.

Se interconsultará al departamento de genética de la unidad para historia clínica genética y muestreo de los pacientes para rastrear el gen implicado en esta anomalía. Las muestras se enviarán al Laboratorio de diagnóstico Genómico del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN) con la Dra. Alaez Verson para su estudio. Se recabarán resultados y se corroborarán en la base de datos online Multiple Osteochondromas Mutation Database (<http://medgen.ua.ac.be/LOVD>) para búsqueda de probables mutaciones.

Un tratamiento respecto a la clínica será ofrecido a los pacientes así como asesoría genética respecto a su padecimiento, así como el seguimiento correspondiente de acuerdo a los estándares de tratamiento para osteocondromatosis múltiple.



## XIII RECURSOS Y LOGÍSTICA

### Recursos Humanos

Investigador: David Eduardo Cervantes Barragán

Actividad asignada: Coordinación, revisión bibliográfica, redacción, evaluación clínica de pacientes, muestreo genético.

Número de horas por semana 3hrs semanales

Investigador: Dr. Ricardo Enrique Martínez Bistrain

Actividad asignada: Evaluación clínica de pacientes, evaluación de expediente radiográfico, ajuste de criterio ortopédico.

Número de horas por semana 2hrs semanales

Investigador: Dra. Carmen Alaez Verson

Actividad asignada: Coordinación, evaluación y procesamiento de muestras genéticas.

Número de horas por semana 2hrs semanales

Residente: Dr. Gabriel Alejandro López Girón

Actividad asignada: Revisión bibliográfica, redacción, evaluación clínica de pacientes, evaluación de expediente radiográfico.

Número de horas por semana: 5hrs semanales

Recursos materiales

Los recursos que se requiere adquirir son: ninguno

Recursos con los que se cuenta: Servicio de Rayos X, Licencia Software Carestream para revelado y valoración de rayos X, consultorio ortopedia, consultorio genética, tubos para muestras sanguíneas, convenio INMEGEN para procesamiento de muestras, computadora con acceso a red de expediente clínico PEMEX, computadora personal con acceso a internet para revisión bibliográfica.

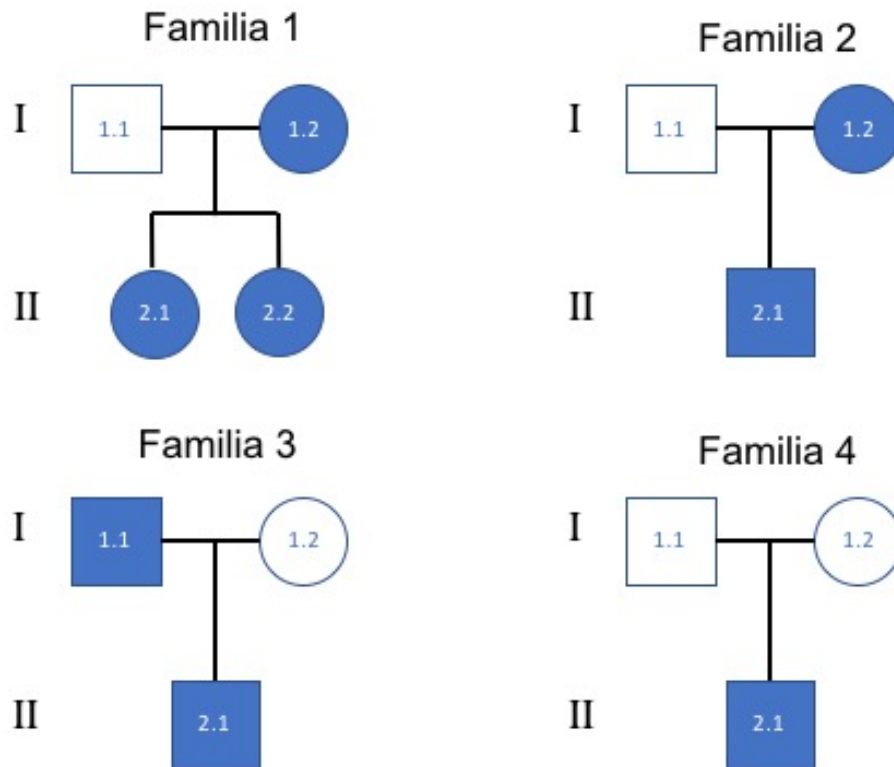
#### XIV CONSIDERACIONES ÉTICAS

"Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud".

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo.

Se anexa consentimiento informado respecto a participación en estudio y toma de muestra de acuerdo al comité de ética del Hospital Central Sur de Alta Especialidad.

## XV RESULTADOS



**FIGURA 2.0** Árboles genealógicos de las 4 familias involucradas, representando el nivel de afectación por niveles y mostrando el patrón de herencia autosómico dominante de la enfermedad.

En este estudio se identificaron 8 pacientes de 4 familias diferentes (TABLA 2.0). Encontramos que la distribución por sexo pese al tamaño de la muestra fue de 50% para cada genero hombres y mujeres es decir una relación 1:1 sin predominio de algún sexo en particular.

Para la clasificación de Taek Jung se estudiaron 16 antebrazos radiológicamente y clasificados según de Taek Jung fue de el tipo IVA, es decir que las exostosis se presentaron con mayor frecuencia en las porciones distales de radio y cúbito, sin luxación de la cabeza radial. Seguido del tipo I donde las exostosis se encuentran en la porción distal del cúbito. Por el contrario, encontramos con menor

frecuencia de presentación Sin Osteocondromas solamente en 2 de los antebrazos en diferente paciente. La limitación funcional o luxación de la cabeza radial estuvo presente en el 12.5%, es decir en 1 de los 8 pacientes y en el 6.25% que se traduce en 1 de los 16 antebrazos evaluados. El número de tumoraciones oscilaba de entre 12 a 36 osteocondromas con predominio de miembros pélvicos siendo estos además de mayor tamaño.

Al momento de este estudio se identificaron dos variantes en la familia 1 y 2. La variante patogénica encontrada en la familia 1 fue en el gen *EXT2* NM\_000401.3:c.1004\_1005insGC (NP\_000392.3:p.His336ArgfsTer30). La variante patogénica encontrada en la familia 2 fue en el gen *EXT1* NM\_000127.2:c.1018C>T (NP\_000118.2:p.Arg340Cys).

La distribución entre niños y adultos fue de 5 (62.5%) y 3 (37.5%) respectivamente. La edad al momento del diagnóstico clínico osciló entre los cuatro y treinta años de edad.

FAMILIAS	PACIENTE	SEXO	EDAD DE DIAGNÓSTICO *	CLASIFICACIÓN TAEK JUNG	LIMITACIÓN FUNCIONAL	NO. OSTEOCONDROMAS	CLASIFICACIÓN SEVERIDAD	GEN	MUTACIÓN
I	1.2	FEMENINO	36	ABI: III ABD: S/O	NO	18	LEVE	<b>EXT2</b>	NM_000401.3:c.1004_1005insGC (NP_000392.3:p.His336ArgfsTer30)
	2.1	FEMENINO	15	ABI: III ABD: I	NO	26	MODERADO	<b>EXT2</b>	NM_000401.3:c.1004_1005insGC (NP_000392.3:p.His336ArgfsTer30)
	2.2	FEMENINO	10	ABI: IVA ABD: IVA	NO	32	MODERADO	<b>EXT2</b>	NM_000401.3:c.1004_1005insGC (NP_000392.3:p.His336ArgfsTer30)
II	1.2	FEMENINO	24	ABI: I ABD: IVA	NO	26	MODERADO	<b>EXT1</b>	NM_000127.2:c.1018C>T (NP_000118.2:p.Arg340Cys)
	2.1	MASCULINO	4	ABI: IVA ABD: IVA	NO	22	MODERADO	<b>EXT1</b>	NM_000127.2:c.1018C>T (NP_000118.2:p.Arg340Cys)
III	1.1	MASCULINO	39	ABI: III ABD: IVB	SI	36	SEVERO	___	pendiente
	2.1	MASCULINO	4	ABI: I ABD: I	NO	25	MODERADO	___	pendiente
IV	2.1	MASCULINO	12	ABI: S/O ABD: IVA	NO	12	LEVE	___	pendiente

## XVI DISCUSIÓN

En el estudio se logró identificar 8 pacientes de 4 familias diferentes no relacionadas entre sí, con OMH, las familias son originarias de diferentes lugares de la república, la mayoría radicando en la ciudad de México y área metropolitana (TABLA 2.0). Encontramos que la distribución por sexo pese al tamaño de la muestra mostró una relación 1:1 sin predominio de algún sexo en particular lo cual es similar con otras series reportadas llegando a tener una máxima de 1.5:1 mayor masculino sobre femenino.

Acorde con la clasificación de Taek Jung el antebrazo más comúnmente encontrado en la práctica clínica IVA se relaciona con osteocondromas distales radiales y cubitales justificando el motivo de su clasificación, de la misma manera se presentó el antebrazo IVA en este estudio, esto sin haber una verdadera limitación funcional o sin luxación radial. Sin embargo, siendo el tipo de antebrazo con mayor riesgo de presentar dicha luxación. Así mismo, se ha reportado al rededor de 10.3% de luxación de cabeza radial comparado con el 6.5% de nuestra serie.

Lo anterior se traduce en que la gran mayoría presentó un grado moderado de severidad (62.5%), ya que en general presentaron un número similar de osteocondromas sin limitación funcional franca de muñeca.

Llama la atención que en 5 de los 8 pacientes las alteraciones encontradas entre un antebrazo y otro, contrastan de un grado de severidad alto a uno con alteraciones mínimas o sin presencia de osteocondromas (62.5%), sin predilección por ser derecho o izquierdo el más afectado.

La variante identificada origina un corrimiento del marco de lectura que produce un codón de terminación prematuro en la proteína Exostosin-2 (EXT2). Esta variante ha reportada previamente por Bernard MA y colaboradores en el 2000 (36) (37). Existe un reporte de un paciente de origen mexicano por Ezra N en 2010 (38).

La Osteocondromatosis Múltiple Hereditaria, una enfermedad que por entendido respecto de la literatura se encuentra con mayor severidad cuando se encuentra ligada al gen *EXT1* en comparación con el *EXT2*, no se encontró mayor severidad basándonos en la limitación funcional y la luxación radial, resultando moderado la mayoría de los casos, no así la población *EXT1* que pese a encontrarse en un grado moderado de severidad se encuentra en un mayor riesgo de presentar dicha luxación por caer en la clasificación grado IV según Taek Jung.

El grado de malignidad que se encuentra en directa proporción a nuestro parecer con el grado de severidad de la enfermedad no ha sido posible establecerse probablemente debido a la media de edad de los pacientes en este estudio así como el tiempo de seguimiento de los mismos. Es probable que dicha severidad se hiciera mas notoria pudiendo examinar una muestra mas grande y con un seguimiento mayor que permita relacionar la malignización de los osteocondromas acorde al gen de cada población, ya que al respecto de la limitación funcional y número de osteocondromas, no hubo diferencia significativa entre los grupos. De esta manera entenderíamos la transformación de un osteocroma a un condrosarcoma como un factor independiente de severidad de la enfermedad pudiendo estar acompañado o no de limitaciones funcionales.

En nuestra serie no encontramos mutaciones nuevas, no encontramos una predilección de un gen sobre otro, por lo tanto no es posible realizar una correlación genotipo-fenotipo, sin embargo llama la atención que esta mutación ya ha sido reportada en otro paciente mexicano por EZRA (2010) (38), por lo que pudiera ser una mutación prevalente en nuestra población.

La mutación identificada en el paciente es un cambio de base que origina el cambio de Arg340 por Cys, está reportada como patogénica (rs119103290) ( Philippe, C, 1997 ) en múltiples ocasiones. Se ha demostrado que la posición Arg340 es crítica para el funcionamiento de la proteína y que este cambio abroga la producción de heparán sulfato. Adicionalmente existen casos reportados en The Human Genome Mutation Database que presentan otra variante patogénica en esta en esta misma posición (R340L) (CM970449, CM980641), lo que apoya el papel patogénico de los cambios que afectan al aminoácido 340 (39) (40) (41) (42) (43) (44).

La gran mayoría de nuestros pacientes son locales por lo que existe una falta de referencia o un subdiagnóstico de esta entidad. Es importante ya que de acuerdo a nuestros resultados los pacientes tienen múltiples osteocondromas con un grado de severidad importante de Taek Jung co, la identificación temprana pudiera ayudar a un manejo oportuno para evitar complicaciones.

Esta es la primera serie mexicana de pacientes con OMH con estudio molecular.

## XVII CONCLUSIONES

- La población mexicana en este estudio presentó ambas variantes del gen *EXT*.
- Es necesario llevar a cabo este estudio genético en series más grandes con el fin de establecer un verdadero patrón fenotípico que correlacione la severidad con su respectivo gen.
- La clasificación de Taek Jung es un instrumento útil por sí mismo que permite establecer a la población en riesgo de presentar limitación funcional en el antebrazo, sería interesante el estudio de otras posibles limitaciones funcionales en el organismo que pueden presentarse y si estas se encuentran relacionadas con el mismo grado en riesgo de esta clasificación.
- La orientación genética familiar y ortopédica es fundamental en la educación de los pacientes y familiares pudiendo así establecer expectativas reales respecto de su transferencia y pronóstico funcional y sus posibles complicaciones.
- Es importante el estudio genético de los pacientes con Osteocondromatosis Múltiple Hereditaria pudiendo así predecir la población con mayor riesgo de malignidad de los tumores óseos.

## XVIII REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

### Bibliografía

1. Bovée JVMG HP. Multiple osteochondromas. World Health Organization. Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. 2002;: p. 360-2.
2. Bovée JV. Multiple osteochondromas. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2008 February; 3(3; DOI: 10.1186/1750-1172-3-3).
3. <https://www.omim.org> .
4. Pacifici M. Hereditary Multiple Exostoses: New Insights into Pathogenesis, Clinical Complications, and Potential Treatments. *Curr Osteoporos Rep*. 2017; 15: p. 142-152.
5. Saravananaraja Muthusamy SACHTTea. Five Polyostotic Conditions That General Orthopedic Surgeons Should Recognize (or Should Not Miss). *Orthop Clin N Am*. 2014; 45: p. 417-419.
6. Cristina Oana Marginean MPLEMMPMOM. Daughter and mother diagnosed with hereditary multiple exostoses. *Medicine*. 2017; 96: p. 1 -3.
7. XIAO-JUN CHEN HZZPTWHaYFY. Novel mutation of EXT2 identified in a large family with multiple osteochondromas. *MOLECULAR MEDICINE REPORTS*. 2016; 14: p. 4687-4691.
8. L.C. Baena-Ocampo ea. Epidemiology of bone tumors in Mexico City: retrospective clinicopathologic study of 566 patients at a referral institution. *Annals of Diagnostic Pathology*. 2009; 13: p. 16-21.
9. Hanna Remde EKMWaMQ. A patient with novel mutations causing MEN1 and hereditary multiple osteochondroma. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism*. 2015 march; 14(0120).
10. Jennes I,PE,ZM,MM,BS&ACGea. Multiple osteochondromas: mutation update and description of the multiple osteochondromas mutation database (MOdb). *Hum Mutat*. 2009; 30: p. 1620-1627.
11. Diana L. Cousminer AABFVMPSFAG. Assessing the general population frequency of rare coding variants in the EXT1 and EXT2 genes previously implicated in hereditary multiple exostoses. *Bone*. 2016; 92: p. 196–200.
12. Le Merrer M LMLJPHBSAPHTAAFMAaMP. A gene for hereditary multiple exostoses maps to chromosome 19p. *Hum Mon Genet*. 1994; 5(717-722).
13. Jesús Santos-Guzmán CCRICMAKPAAG. Osteocondromatosis múltiple hereditaria en una familia. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2016; 73(2): p. 111-116.
14. PREETI SINGH SBM. Hereditary Multiple Exostoses. *Reminiscences from Indian Pediatrics: A Tale of 50 Years*. 2015 SEPTEMBER 15; 52: p. 795 -796.
15. Ivy Jennes EPMZMMSBea. Multiple Osteochondromas: Mutation Update and Description of the Multiple Osteochondromas Mutation Database (MOdb). *HUMAN MUTATION*. 2009; 30(12): p. 1620-1627.
16. P. Sarrion ASRUADRALMea. Mutations in the EXT1 and EXT2 genes in Spanish patients with multiple osteochondromas. *Scientific Reports*. 2013 february; 3(1346).
17. Daichi Ishimaru ea. Large-scale mutational analysis in the EXT1 and EXT2 genes for Japanese patients with multiple osteochondromas. *BMC Genetics*. 2016 17; 52(DOI: 10.1186/s12863-016-0359-4).
18. Base de datos online Multiple Osteochondromas Mutation Database. <http://medgen.ua.ac.be/LOVD> .
19. MuratDemiroglu ea. Deep peroneal nerve palsy due to osteochondroma arising from fibular head and proximal lateral tibia. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2017; 31: p. 200-202.



20. GUOLIN HONG XGWYQLHZPMea. Identification of a novel mutation in the EXT1 gene from a patient with multiple osteochondromas by exome sequencing. MOLECULAR MEDICINE REPORTS. 2017 november; 15(DOI: 10.3892/mmr.2016.6086): p. 657-664.
21. Pachajoa H. Exostosis múltiple hereditaria. MEDICINA (ARGENTINA). 2014; 74: p. 119.
22. KANIK ZH. Eccentric Training as an Adjunct to Rehabilitation Program for Hereditary Multiple Exostoses: A Case Report. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2016 Feb DOI: 10.7860/JCDR/2016/16898.7302; 10(2).
23. Robben HMS•ALG•HJvdW•MAW•SJH•SGF. Skeletal maturity of children with multiple osteochondromas: is diminished stature due to a systemic influence? J Child Orthop. 2015; 9: p. 397-402.
24. Sinelnikov A KH. Osteochondromas of the spine. Clinical Radiology. 2014 August; 69(DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2014.08.017>).
25. Carla Lisette García-Ramos MBTCAOCAARS. Osteocondroma espinal: diagnóstico por imagen y tratamiento. Reporte de casos. Cirugía y Cirujanos. 2015 septiembre; 83((6) DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.circir.2015.07.002>).
26. Giovanni Beltrami ea. Hereditary Multiple Exostoses: a review of clinical appearance and metabolic pattern. Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism. 2016; 13(2): p. 110-118.
27. Pedrini E.ea. Genotype-phenotype correlation study in 529 patients with multiple hereditary exostoses: identification of "protective" and "risk" factors. J Bone Joint Surg Am. 2011 Dec; 93(24, DOI: 10.2106/JBJS.J.00949.).
28. Robert M. Kwee LMFEKFJF. Multidetector computed tomography in the evaluation of hereditary multiple exostoses. European Journal of Radiology. 2016; 85: p. 283-391.
29. Sung Taek Jung PMMSKPMCSOMBJMM. An Evaluation of Forearm Deformities in Hereditary Multiple Exostoses: Factors Associated With Radial Head Dislocation and Comprehensive Classification. J Hand Surg Am. 2017 April <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhsa.2017.01.010>; 42: p. 292.e1 - 292.e8.
30. Tarassoli P ARG. Multiple Hereditary Exostosis. Orthopaedic Trauma. 2009; 23.
31. Toshihiro Inubushi SNKMFlaYY. Aberrant perichondrial BMP signaling mediates multiple osteochondromagenesis in mice. JCI Insight. 2017; 2(15).
32. Fernandez NG·OE·TW·MFS·FF. Surgical dislocation for pediatric and adolescent hip deformity: clinical and radiographical results at 3 years follow-up. Arch Orthop Trauma Surg. 2017;(137): p. 471–479.
33. Mesfin A, GoddArd Ms, tuAkli-Wosornu YA, kHANujA Hs. Total Hip and Knee Arthroplasty in Patients With Hereditary Multiple Exostoses. ORTHOPEDICS. 2012 december; 35(DOI: 10.3928/01477447-20121120-29, (12)).
34. Armengol BRSyL. Tecnologías de secuenciación de nueva generación en diagnóstico genético pre- y postnatal. Diagnóstico Prenatal. 2012; 23(2; DOI: 10.1016/j.diapre.2012.02.001).
35. Kaput J,CRG,HL,WM,AAAI&AAJYea. Planning the Human Variome Project: The Spain Report. HUMAN MUTATION. 2009 DOI 10.1002/humu.20972; 30(4): p. 496-510.
36. MA B. Diminished levels of the putative tumor suppressor proteins EXT1 and EXT2 in exostosis chondrocytes. Cell Motil Cytoskeleton. 2001 Feb; 48((2)149-62. PubMed PMID: 11169766. ).
37. Bernard M. Cytoskeletal abnormalities in chondrocytes with EXT1 and EXT2 mutations. J Bone Miner Res. 2000; 15: p. 442–450..
38. EN, TB, DM, JA, DP. Hereditary multiple exostoses with spine involvement in a 4-yearold boy. Am J Med Genet Part A. 2010; 152A: p. 1264-1267.
39. Alvarez C. The genotype-phenotype correlation of hereditary multiple exostoses. Clin Genet.. 2006 70:122–30.

40. Clement N. Skeletal growth patterns in hereditary multiple exostoses: a natural history. *J Pediatr Orthop B.* 2012 21:150–4. .
41. Francannet C. Genotype-phenotype correlation in hereditary multiple exostoses. *J Med Genet.* 2001 38:430–4.
42. McCormick C. The putative tumor suppressors EXT1 and EXT2 form a stable complex that accumulates in the Golgi apparatus and catalyzes the synthesis of heparan sulfate. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000; 97:668–73.
43. Philippe C. Mutation screening of the EXT1 and EXT2 genes in patients with hereditary multiple exostoses. *Am. J. Hum. Genet.* 1997; 61: 520-528.
44. ZM, PE, PA. Genetic models of osteochondroma onset and neoplastic progression: evidence for mechanisms alternative to EXT genes inactivation. *Oncogene.* 2010; 29:3827–34.

## XIX ANEXOS

### Consentimiento informado anexo



Ciudad de México a

DIRECCIÓN CORPORATIVA DE ADMINISTRACIÓN Y SERVICIOS  
SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD  
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD  
COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACION

#### CONSENTIMIENTO INFORMADO

#### (NOMBRE COMPLETO DEL PROYECTO DE INVESTIGACION)

#### DATOS DEL INVESTIGADOR Y CO-INVESTIGADOR (ES)

- Dr. David E. Cervantes Barragán
- Médico adscrito servicio genética
- 01 55 5645 1684
- [david.eduardo.cervantes@pemex.com](mailto:david.eduardo.cervantes@pemex.com)
  
- Dr. Gabriel A. López Girón
- Médico residente Ortopedia y Traumatología
- 01 55 5645 1684
- [drlopezgirón@gmail.com](mailto:drlopezgirón@gmail.com)

#### - INVITACION A PARTICIPAR EN EL ESTUDIO

##### Introducción

- Estamos investigando sobre la **Osteocondromatosis Múltiple Hereditaria**, que está catalogada como una enfermedad rara en nuestro país y en el mundo. Le voy a dar información e invitarle a participar de esta investigación. No tiene que decidir hoy si participar o no en esta investigación. Antes de decidirse, puede hablar con alguien que se sienta cómodo sobre la investigación.  
Es posible que haya algunas palabras que no entienda. Le solicito me pregunte según le informo para darme tiempo a explicarle. Si tiene preguntas que surjan más tarde, puede preguntarme a mí, al doctor que investiga o a miembros del equipo.

##### JUSTIFICACION DEL ESTUDIO

- La **Osteocondromatosis Múltiple Hereditaria** es una enfermedad rara que puede transmitirse de padres a hijos, caracterizada por aparición de tumores de hueso con la posibilidad de **malignización**. Es posible que la persona que la padezca llegue a padecer de tumoraciones que se toquen a través de su piel, y que estas mismas tumoraciones que afectan los huesos largos interfieran en el libre movimiento de las articulaciones. La explicación del porqué de esta enfermedad radica en el material genético que nos constituye como seres humanos. La identificación de estos genes mediante un muestreo genético y clínico puede ayudar a usted y sus familiares a identificar el gen implicado y correlacionarlo con el grado de severidad que puede sufrir, detectando de manera oportuna a los pacientes en riesgo de padecer las complicaciones ya mencionadas para ejercer un tratamiento adecuado.

#### OBJETIVO DEL ESTUDIO

- Este estudio tiene como objetivo ayudar a usted y sus familiares a identificar el grado de severidad que puede sufrir, detectando de manera oportuna a los pacientes en riesgo de padecer las complicaciones ya mencionadas que van desde tumoraciones, deformidad de las extremidades, limitación en la función y movimiento natural de sus articulaciones y en el peor de los casos una ~~metástasis~~ **malignización** de alguno de los tumores, así mismo con el fin de ejercer un tratamiento adecuado.
- Los beneficios o posibles beneficios que obtendrá son conocer y entender en mayor medida su enfermedad, la posibilidad de transmitirlo a su familia, y recibir el oportuno tratamiento.

#### PROCEDIMIENTOS QUE SE UTILIZARAN Y SU PROPOSITO

- El procedimiento para la extracción de sangre consta de colocar el brazo y acomodar al paciente, decidir dónde es mejor realizar la extracción de sangre. Se palpará la vena para identificar aspectos como su curso, su elasticidad y su tamaño, y si todo es correcto, se colocará el torniquete. Se desinfectará la zona y con la debida precaución sanitaria se procede a extraer 3 a 5 ml de la zona previamente planificada. Cuando es suficiente la muestra obtenida que oscila entre 3 a 5mL, se quitará el tubo y se soltará el torniquete, colocando un algodón sobre la zona de punción. El procedimiento se realizará las veces sean necesarias para su obtención pudiendo variar la zona de punción.

#### LOS RIESGOS O MOLESTIAS PREVISTOS AL PROCEDIMIENTO Y/O TRATAMIENTO QUE SERÁ SOMETIDO

- Las molestias durante este procedimiento van desde adormecimiento de la mano, sensación de hormigueo, dolor al momento del piquete, o incluso en el sitio de punción una vez efectuado.
- En caso de que se dé cualquier complicación durante la extracción de sangre venosa (rotura de la vena, que se salga la aguja, etc), el médico o el personal que efectúa la punción tendrá que sacar la aguja y comenzar de nuevo la extracción en otra zona.
- En caso de que se de cualquier complicación posterior a ella como salida de un moretón o infección del sitio de punción puede dirigirse al departamento de urgencias de esta unidad hospitalaria para ser valorado por un médico de este departamento para evaluar las posibles complicaciones descritas y pautando un tratamiento específico en caso de requerirlo.

Cabe mencionar que se encuentra en plena libertad para recibir respuestas a las preguntas y aclarar cualquier duda sobre el procedimiento, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación. Es posible que haya algunas palabras que no entienda. Le solicito me pregunte según le informo para darme tiempo a explicarle. Si tiene preguntas que surjan más tarde, puede preguntarme a mí, al doctor que investiga o a miembros del equipo.

- Es importante mencionar que pese a los riesgos mencionados los beneficios o posibles beneficios que obtendrá son conocer y entender en mayor medida su enfermedad, la posibilidad de transmitirlo a su familia y generaciones futuras con el fin de poder estar preparado, saber que esperar de su enfermedad y recibir el oportuno tratamiento.





- La participación en este protocolo de investigación no le traerá ningún pago o remuneración económica para usted o su familia, siendo el conocimiento de su enfermedad, identificación de riesgo de complicaciones para la planificación de su tratamiento los beneficios únicamente obtenidos.
- Usted se encuentra en plena libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se alteren sus derechos como paciente o exista acción cualquiera que perjudique o altere la atención y su tratamiento o el de sus familiares.
- Se realizará doble base de datos, para evitar que figuren su nombre o su ficha en las bases de datos que se manejarán, entendiéndose que nunca se pondrán en riesgo sus datos personales ni se compartirán sus datos con otras personas.

#### FORMULARIO DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

He leído y comprendido este Consentimiento para participar de manera voluntaria, y me han explicado de manera clara y satisfactoria todos y cada uno de los puntos que en el aparecen.

Por lo tanto Yo, \_\_\_\_\_ con la ficha \_\_\_\_\_ consiento en participar en el Protocolo titulado "Descripción del espectro mutacional y fenotípico de pacientes con osteocondromatosis múltiple en pacientes mexicanos de los servicios médicos de petróleos mexicanos" como participante y entiendo que puedo retirarme cuando así lo considere conveniente. Y también me han informado que se me otorgará una copia del Consentimiento informado que firmare a continuación.

#### FIRMAS DE CONSENTIMIENTO

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del Investigador

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma del Participante

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del testigo

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del testigo

#### FIRMAS DE CONSENTIMIENTO REVOCADO

Por este conducto deseo informar mi decisión de retirar mi participación en el proyecto de Investigación titulado "Descripción del espectro mutacional y fenotípico de pacientes con osteocondromatosis múltiple en



pacientes mexicanos de los servicios médicos de petróleos mexicanos ". Puedo expresar mis razones o dejar en blanco el siguiente espacio:

---

---

---

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del Investigador

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma del Participante

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del testigo

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del testigo

