

## Exostosis múltiple cartilaginosa en una familia. Relación de sus complicaciones y la asociación con coagulopatías

RAUL AMBRIZ-FERNANDEZ,  
AMADA WILKINS-GAMIZ,  
FABIO SALAMANCA-GOMEZ\*,  
LOURDES NUNGARAY-CAMACHO y  
JAVIER PIZZUTO-CHAVEZ\*

*Cinco miembros de una familia mexicana tienen un padecimiento óseo transmitido en forma autosómica dominante, exostosis múltiple cartilaginosa (EMC). Su diagnóstico diferencial se hizo particularmente con la enfermedad de Ollier. No existen antecedentes de consanguinidad. La EMC principalmente se puede complicar con: compresión neurológica o vascular, fractura y malignización; puede asociarse con retardo mental. Algunas de esas complicaciones pueden ser más graves si ocurren junto con enfermedades hemorrágicas. Previamente se ha informado de asociación de la EMC con hemofilia y enfermedad de von Willebrand. La propósita de esta familia además de que sufre la EMC, también tiene una rara enfermedad hemorrágica, hipoprotrombinemia con disprotrombinemia.*

La exostosis múltiple cartilaginosa (EMC), es un padecimiento genético que pertenece al grupo de las displasias del cartilago, condromatosis. Se describió por primera vez hace poco más de un siglo por Hunter y Boyer.<sup>1-3</sup> Esta enfermedad se carac-

teriza por una proliferación anormal del cartilago, que determina la existencia de las deformidades características en el paciente.<sup>1-20</sup>

En esta comunicación se informan los hallazgos en varios miembros de una familia mexicana afectados de EMC. Uno de los integrantes de esta familia (propósita), además tiene otro padecimiento: hipoprotrombinemia con disprotrombinemia. A propósito de esta familia, se analizan las características para el diagnóstico diferencial de la EMC, sus complicaciones y la asociación con otros padecimientos, con atención especial a los trastornos de la hemostasia.

Recibido: 28 de agosto de 1984.  
Aceptado: 5 de noviembre de 1984.

\* Académico numerario.

Raúl Ambriz-Fernández, Amada Wilkins-Gamiz y Javier Pizzuto Chávez. Servicio de Hematología, Hospital General Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social.

## INFORME DE LOS CASOS

Los miembros de esta familia son mestizos mexicanos, radican en el Distrito Federal. El padre tiene 59 años de edad, nació en Chiapas y la madre tiene 61 años y es originaria de Michoacán. No existen antecedentes de endogamia. Los hijos son dos del sexo masculino y uno del femenino, con edades de 20, 31 y 28 años respectivamente. Se investigó también un primo materno con edad de 35 años.

En la figura 1 se muestra el árbol genealógico de la familia con relación a la AMC y los defectos de la protrombina en la propósa. En relación a la EMC, las lesiones óseas se encontraron en los huesos largos, estas consisten en deformidades en valgo de los antebrazos y en ambos miembros pélvicos, con arcos de movilidad normales (figs. 2 y 3).

El cráneo, la columna vertebral y las costillas, no tuvieron alteraciones. La madre, sus tres hijos, un primo materno y su padre, fallecidos, son los afec-

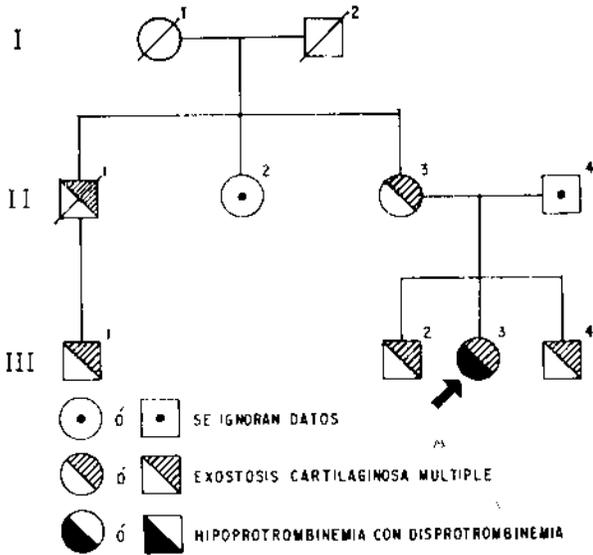


FIG. 1. Árbol genealógico de la familia.



FIG. 2. Estudios radiológicos en AP de la propósa, con exostosis metafisiarias bilaterales, deformidad en valgo y acortamiento del radio y cúbito con subluxación de la articulación radiohumeral en forma bilateral.

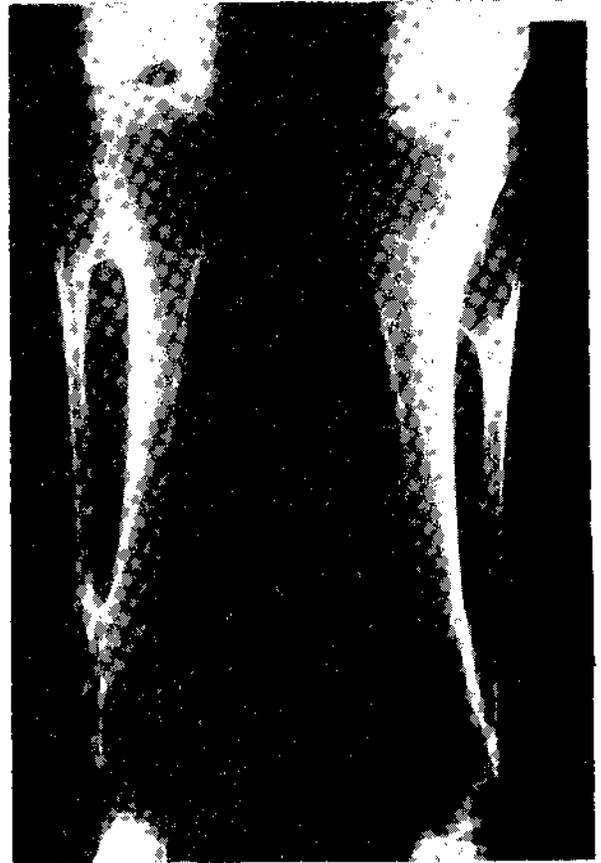


FIG. 3. Estudios radiológicos en AP de la propósa, Exostosis metafisiarias bilaterales en tibia y peroné, deformidad en valgo de las rodillas.

tados de la condromatosis. Todos han tenido talla y coeficientes intelectuales normales. El estudio cromosómico en la propósita fue normal, 46, XX.

Hasta el momento, estos casos no tienen manifestaciones de compresión neurológica, aneurismas vasculares u otras anomalías que complican esta enfermedad ósea (Cuadro 1).

CUADRO 1

EXOSTOSIS MULTIPLE. COMPLICACIONES Y ENFERMEDADES ASOCIADAS EN LA REVISIÓN DE LA LITERATURA

	No. casos
<i>Complicaciones</i>	
Compresión de la médula espinal	13*
Cervical	6
Torácica	6
Lumbar	1
Compresión del paquete vasculopoplíteo (aneurismas) y del nervio peroneo	2
Fractura de la exostosis	2
Condrosarcoma	4
Neumotórax, hemotórax	3
Obstrucción urinaria grave	1
Trombosis venosa femoral	1**
<i>Enfermedades asociadas</i>	
Retardo mental	7
Cardiopatía	1
Pseudo-pseudo-hipoparatiroidismo	1
Astrocitoma	1
Hemofilia A	1
Enfermedad de von Willebrand	1
Hipoprotrombinemia + Disprotrombinemia	1***

\* Se han informado un total de 22 casos con compresión medular.

\*\* Ocurrió en uno de los enfermos que desarrollaron condrosarcoma.

\*\*\* Propósita de este artículo.

El otro problema, es que la propósita (Fig. 1 y Cuadro 1), tiene manifestaciones de un padecimiento hemorrágico desde la infancia. Ha tenido epistaxis de repetición, gingivorragias, sangrado excesivo de heridas superficiales y desde los 12 años de edad además períodos de proiopolimenorrea, hemorragia hasta de 100 días de duración asociadas con ovarios poliquísticos. Esta paciente tiene como anomalía en su mecanismo de coagulación, el factor II disminuido, 5-15 por ciento al igual que está reducida la cantidad de su antígeno, que tiene alteraciones electroforéticas. Los estudios de coagulación y de inmunoelectroforesis serán motivo de otra comunicación. El padre tiene una hemostasia normal y el resto de los parientes afectados con EMC no tienen hipoprotrombinemia, ni otras anomalías en la actividad biológica de sus factores coagulantes o de la hemostasia primaria.

COMENTARIO

La asociación de EMC y trastornos de la coagulación es muy rara (Cuadro 1). Parece ser que la coexistencia de ambas entidades corresponde a una asociación hereditaria múltiple<sup>4</sup>

Las condromatosis son anomalías en el desarrollo óseo caracterizadas por exceso de cartílago. Si este exceso se encuentra por fuera del hueso, se denomina EMC o acalasia diafisaria. El crecimiento de las exostosis es bilateral como en nuestros casos (Figs. 2 y 3) ocurre en el sitio donde los tendones se insertan y en esta forma producen prominencias que llegan a interferir con la locomoción o estar sujetas a traumatismos con mayor facilidad. Dichas exostosis pueden producir compresión neurológica o vascular<sup>5</sup> e impiden el desarrollo normal de la metafisis, que ocasiona alteraciones en el crecimiento del hueso y da como resultado que el paciente exhiba: asimetría de la cintura pélvica y pectoral, subluxación de la articulación radiohumeral, deformidades en valgo de las rodillas y de los tobillos (Figs. 2 y 3), alteraciones todas ellas que son evidentes a la edad de cinco años. El patrón hereditario de la EMC es autosómico dominante, lo que pudimos confirmar por los datos que informamos en esta familia (Fig. 1).

Para el diagnóstico diferencial de la EMC, se requiere considerar como mínimo, que cuando la masa cartilaginosa se encuentra dentro del hueso se la denomina encondroma. A diferencia de la EMC, la encondromatosis múltiple o enfermedad de Ollier, tiene encondromas que se localizan con mayor frecuencia en los huesos de las manos, las falanges y metacarpianos. Este padecimiento también involucra huesos largos como el fémur y la tibia, así como la articulación de la rodilla, la cual queda afectada en su integridad funcional. La columna vertebral, la cresta iliaca y la base del cráneo pueden tener alteraciones. Dicho padecimiento, la enfermedad de Ollier, muestra heterogeneidad genética, los casos reportados han sido esporádicos, y pocos informes han sugerido una posible herencia recesiva.<sup>2, 8</sup>

En relación a la patogenia de las exostosis (EMC), se ha postulado que la capa más externa de las células del cartílago epifisario se transforma en lámina proliferativa del periostio, la persistencia de la capacidad condrogénica de tales células da lugar a las exostosis.<sup>6</sup>

En México no conocemos la incidencia exacta de estos padecimientos, en la revisión de tumores

óseos primarios en niños, realizada en el Hospital Infantil de la Ciudad de México<sup>7</sup> que abarca el período de 1943 a 1958, de los 107 enfermos con tumoraciones óseas 7, 6 por ciento, correspondieron a EMC. Ninguno de estos pacientes fue informado de que hubiera sufrido complicaciones por las exostosis, o que tuviera padecimientos asociados. Otro caso con EMC sin otros trastornos ha sido observado recientemente en nuestro país.<sup>20</sup>

Debido a las características de la familia que informamos, otro aspecto de gran interés es que la EMC se ha informado con numerosas complicaciones, entre las más importantes figuran: fractura de la exostosis, compresión de la médula espinal, obstrucción intestinal o de vías urinarias, aneurisma arterial, hemotorax o neumotorax y malignización de las exostosis.<sup>11-20</sup> Por estos informes, se debe tener en cuenta dichas complicaciones en la evaluación prospectiva de nuestros casos, con atención especial a la propóscita que tiene una coagulopatía y por lo mismo es lábil a la presentación de sangrado, que podría ser más intenso si desarrolla las complicaciones propias de la EMC.

El otro aspecto de importancia de esta familia, es que la EMC también se ha informado asociada con trastornos de la coagulación, determinados genéticamente, por una transmisión ligada al sexo, hemofilia A en un enfermo, o bien de transmisión autosómica, dominante y recesiva, Enfermedad de von Willebrand en otro paciente, como se muestra en el cuadro I. Dichas coagulopatías son trastornos del complejo molecular del factor VIII.<sup>21, 22</sup> A la fecha la EMC, no se había asociado con trastornos hereditarios o adquiridos de la protrombina.

También es poco común que se asocien deficiencias de la protrombina y otras anomalías genéticas.<sup>23</sup> Shapiro y col.<sup>24</sup> han informado un enfermo afectado de disprotrombinemia y que también tuvo síndrome de Ehlers-Danlos. Dicho síndrome es un trastorno del tejido conectivo que también se ha asociado con trastornos de la hemostasia primaria.<sup>25</sup>

Por todo lo mencionado, resalta el interés en la familia motivo de esta comunicación, puesto que la mayoría de sus miembros padecen una enfermedad genética (EMC) que se manifiesta primariamente en los huesos y puede presentar diversas complicaciones, y la propóscita además sufre una, poco frecuente, enfermedad hemorrágica, por alteraciones en su molécula de la protrombina.

## REFERENCIAS

1. SOLOMON, L.: *Bone growth in dysplasia aetiol.* J. Bone Joint Surg., 1961; 43: 700.
2. HUVOS, A. G.: *Solitary and multiple osteochondromas and enchondromas. Juxtacortical chondroma. Maffucci's disease.* En: Bone tumors. Diagnosis, treatment and prognosis. Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1979, Pág. 139.
3. SOLOMON, L.: *Hereditary multiple exostoses. I.* Bone Joint Surg., 1963; 45: 292.
4. COHEN, J. A.: *Multiple congenital abnormalities. The association of seven defects including multiple exostoses, with 'Willebrand's disease and bilateral winged scapula.* Arch. Intern. Med., 1972; 129: 972.
5. MOTA, L. C. A.; GARCIA-ROMEY, G.; SANJOSE, P. F.; GARCIA, C. E.; PEDAUYE, G. J. M. y CANTURLA, S. J.: *Revisión de la enfermedad exostante a propósito del estudio de una familia de 14 individuos portadora de exostosis múltiple.* Rev. Clín. Esp., 1977; 144: 353.
6. GUERRERO, E. A.; ALONSO, A. J. J.; MARTINEZ, L. L. J.; FRIEYRO, S. E.; BOUZA, S. E.; MAZA, V. G.; PEREZ, M. R.; BUZON, R. I. y ALAMO, A. A.: *Exostosis familiar múltiple: a propósito de 16 casos.* Rev. Clín. Esp., 1978; 148: 385.
7. SIERRA, L. L.; ESPARZA, H. y ESPINOZA, S. M.: *Tumores óseos primarios en niños. Revisión clínica y estadística en el Hospital Infantil de México.* Bol. Méd. Hosp. Infant. (Méx.), 1960; 17: 507.
8. AKSENOV, N. A.; ALEKSEEV, N. A. y KHEIFETS, V. T.: *Association of hemophilia with multiple cartilaginous exostoses.* Probl. Gematol. Pereliv. Krovi, 1974; 19: 56.
9. CAMERA, A.; POTTER, R. T. y SIEGEL, M.: *Hemothorax. Unusual complication of hereditary multiple exostosis.* N. Y. State J. Med., 1981; 81: 243.
10. BALATSKII, A. V.; RUSINOVICH, I. y RE SHETNIKOVA, I.: *Case of traumatic hemothorax in child with multiple cartilaginous exostoses.* Pediatría, 1973; 52: 82.
11. MADIGAN, R.; WORRAL, T. y McCLAIN, E. J.: *Cervical cord compression in hereditary multiple exostosis.* J. Bone Joint Surg., 1974; 56: 401.
12. CROWELL, R. M. y WEPSIC, J. G.: *Thoracic cord compression due to chondrosarcoma in two cousins with hereditary multiple exostoses. Report of two cases.* J. Neurosurg., 1972; 36: 86.
13. FERRARI, G.; TADDEI, L.; VIVENZA, C. y ROSSI, G.: *Paraparesis in hereditary multiple exostoses.* Neurology, 1979; 29: 973.
14. ROMAN, G.: *Hereditary multiple exostoses. A rare cause of spinal cord compression.* Spine, 1978; 3: 230.
15. DECKER, R. E. y WEI, W. C.: *Thoracic cord compression from multiple hereditary exostoses associated with cerebellar astrocytoma.* J. Neurosurg., 1969; 30: 310.
16. DESHPANDE, H. y BROWNE, M. K.: *An unusual presentation of chondrosarcoma in diaphyseal aetiol.* Br. J. Clin. Pract., 1982; 36: 19.
17. MIKI, T.; KOHNO, H.; MIYATA, H.; OKA, M.; SHIMA y TANAKA, D.: *Multiple exostoses mental*

- retardation (menir) syndrome. Report of a case.* Clin. Orthop., 1980; 150: 207.
18. KOZLOWSKI, K.; HARRINGTON, G.; BARYLAK, A. y BARTOSZEWICA, B.: *Multiple exostoses mental retardation syndrome (Ale-Calo or M. E.M.R. syndrome).* Clin. Pediatr., 1977; 16: 219.
  19. TODD, J. N.; HILL, S. R.; NICKERSON, J. F. y TINGLEY, J. O.: *Hereditary multiple exostosis, pseudo, pseudo-hypoparathyroidism and genetic defects of bone calcium and phosphorus metabolism.* Am. J. Med., 1961; 30: 289.
  20. GUERRERO, R. G.; HAUA, K. J.; LARA, G.; VEGA, G. H. y HALABE, Ch. J.: *Un caso de exostosis múltiple.* Rev. Méd. IMSS (Méx.), en prensa.
  21. AMBRIZ, R.; AVILES, A.; REYNA, M.; BALLESTEROS L. y PIZZUTO, J.: *Utilidad de un perfil básico de estudio para la certeza diagnóstica en la hemofilia A.* Gac. Méd. Méx. (Méx.), 1983; 119: 477.
  22. AMBRIZ, R.; AVILES, A.; REYNA, M.; BALLESTEROS, L. y PIZZUTO, J.: *Enfermedad de von Willebrand. Informe de 60 casos de 24 familias en México.* Rev. Méd. IMSS (Méx.), 1984, en prensa.
  23. MAMMEN, E. F.: *Factor II abnormalities.* Semin. Thromb. Hemostas., 1983; 9: 13.
  24. SHAPIRO, S. S.; MARTINEZ, J. y HOLBURN, R. R.: *Congenital dysprothrombinemia an inherited structural disorder of human prothrombin.* J. Clin. Invest., 1969; 48: 2251.
  25. AMBRIZ, R.; TRUEBA, E.; AVILES, A.; PIZZUTO, J. y SINCO, A.: *Enfermedad primaria de la secreción plaquetaria. Informe de tres casos de una familia mexicana.* Rev. Méd. IMSS (Méx.), en prensa.