



Reporte de caso

METACONDROMATOSIS: DIAGNÓSTICO CLÍNICO, RADIOLÓGICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Palabras clave: Encondromatosis; Metacondromatosis; Exostosis;
Osteocondroma; *PTPN11* gene.

Keywords: Enchondromatosis; Metachondromatosis;
Exostosis; Osteochondroma; *PTPN11* gene.

Karym Zahir Halaby-Hernández

Médico General

Universidad Nacional de Colombia
– Sede Bogotá – Facultad de Medicina
Escuela de Medicina
Bogotá, D.C. – Colombia

Elia María Jiménez-Acosta

Médico General

Universidad Nacional de Colombia
– Sede Bogotá – Facultad de Medicina
Escuela de Medicina
Bogotá, D.C. – Colombia

Silvia Juliana Maradei-Anaya

Médico General

Universidad Nacional de Colombia
– Sede Bogotá – Facultad de Medicina.
Escuela de Medicina
Bogotá, D.C. – Colombia

Juan José Yunis-Londoño

Docente

Universidad Nacional de Colombia
– Sede Bogotá – Facultad de Medicina
Departamento de Patología
Bogotá, D.C. – Colombia

Clara Eugenia Arteaga-Díaz

Docente

Universidad Nacional de Colombia
– Sede Bogotá – Facultad de Medicina
Departamento de Morfología
Bogotá, D.C. – Colombia

Correspondencia:

Clara Eugenia Arteaga-Díaz

Instituto de Genética,
Universidad Nacional de Colombia
– Sede Bogotá – Bogotá, D.C. – Colombia.
Correo electrónico: cearteagad@unal.edu.co

RESUMEN

En el presente artículo se presenta el caso clínico de una paciente de 9 años de edad remitida al Instituto de Genética de la Universidad Nacional de Colombia desde el servicio de Ortopedia por cuadro clínico de larga data, consistente en múltiples excrecencias óseas que han requerido manejo quirúrgico sin diagnóstico etiológico. Se plantea la posibilidad de metacondromatosis como diagnóstico, basándose en el curso clínico, la historia familiar, los hallazgos en biopsia y los parámetros normales de crecimiento; también se compararon los diagnósticos diferenciales dentro de las encondromatosis más frecuentes teniendo en cuenta datos tomados del examen físico, signos radiológicos y otras variables, esta comparación se basó en la revisión bibliográfica de la literatura existente actualmente sobre este tipo de entidades.

INTRODUCCIÓN

La metacondromatosis es una entidad perteneciente al gran grupo de las encondromatosis, de presentación infrecuente y que fue descrita en el año 1971 por Pierre Maroteaux

(1). Es un desorden de herencia autosómica dominante que se caracteriza por la aparición de exostosis cartilaginosas y, ocasionalmente, óseas de aspecto irregular, principalmente en manos y pies; estas son asociadas a irregularidad de crestas iliacas, cuello femoral y a integridad de la columna vertebral (1-3).

Solo hasta hace un par de años se conoció que la pérdida de función en el gen *PTPN11*, gen supresor tumoral, se relacionaba directamente con la aparición de esta entidad (4,5), que tiene un curso benigno en el que algunas lesiones pueden regresar espontáneamente, generando deformidades que requieren corrección quirúrgica (2,3).

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenino de 9 años de edad que llega a consulta al Instituto de Genética de la Universidad Nacional de Colombia remitida por el servicio de ortopedia de un hospital de Ibagué; la niña presenta cuadro clínico de inicio a los 7 años de edad, caracterizado por masa en tobillo derecho asociada a alteración



Fig 1. Radiografía tomada en 2011 donde se observa lesión redondeada sobre el astrágalo con densidad de hueso compatible con una exostosis. Fuente: Documento obtenido durante la realización del estudio.

de la marcha. En el lugar de procedencia se inicia el estudio con radiografía de pie en la que se evidenció una exostosis del astrágalo, por lo cual es llevada a cirugía para su resección (ver Figura 1). Tras continuar con el estudio, se observó una segunda exostosis a nivel de la espina tibial anterior izquierda (ver Figura 2) que requirió manejo quirúrgico al igual que la anterior (ver Figura 3). La histopatología de ambas piezas quirúrgicas se reporta como osteocondroma benigno.

Aproximadamente 1 año después, la madre nota una nueva masa en clavícula izquierda, por lo cual lleva a la paciente de nuevo al servicio de ortopedia oncológica, quienes remiten con radiografía de hombro (ver Figura 4) a valoración integral por genética bajo el

diagnóstico de osteocondromatosis múltiple.

La madre refiere ametropía manejada con corrección, estreñimiento crónico, lumbalgia y costalgia frecuente a la revisión por sistemas. Entre los antecedentes referidos por la madre se encuentra que la paciente fue adoptada en una institución donde se encontraba con sus otros hermanos, de los cuales uno de ellos tenía un cuadro similar al de ella y al parecer el padre presentaba problema óseo no aclarado (ver Figura 5); además, presentaba dermatitis atópica y se le realizó herniorrafia umbilical a los 8 años, sin ningún otro antecedente de importancia. Actualmente se encuentra escolarizada con buen rendimiento.

El examen físico revela que se trata de una niña con peso y talla adecuados para su



Fig 2. Radiografía donde se aprecia masa ósea dependiente de la espina tibial anterior y bordes lisos y levemente escleróticos.

Fuente: Documento obtenido durante la realización del estudio.



Fig 3. Radiografía posterior a resección quirúrgica en la que se aprecian lesiones líticas y bordes escleróticos en la diáfisis tibial izquierda.
Fuente: Documento obtenido durante la realización del estudio.

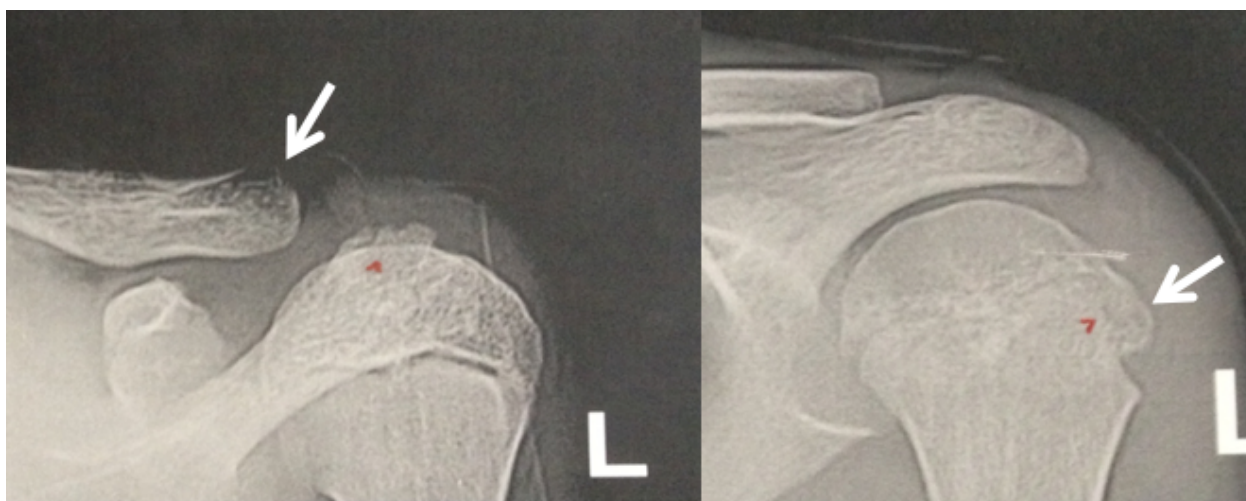


Fig 4. Radiografías de hombro izquierdo que muestran excrescencias óseas hacia parte posteroexterna de la clavícula y en la región externa de la cabeza humeral.
Fuente: Documento obtenido durante la realización del estudio.

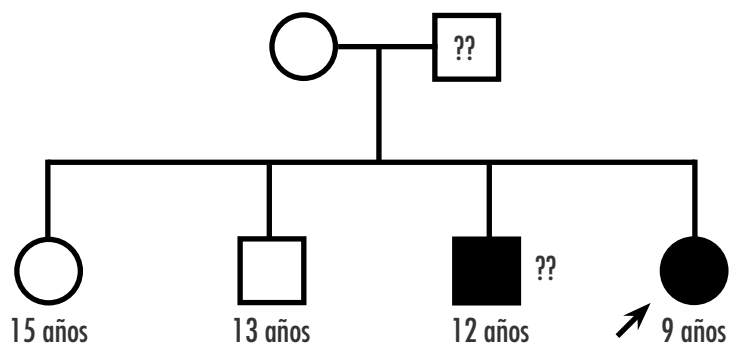


Fig 5. Familiograma paciente del caso.
Fuente: Elaboración propia.



Fig 6. Paciente del caso.

Fuente: Documento obtenido durante la realización del estudio.

edad, normocéfala y con signos positivos de hipertelorismo ocular aparente, orejas rotadas hacia atrás, hipoplasia del esmalte dental y cuello que impresiona alado (ver Figura 6.); en tórax presenta *Pectus excavatum*, mamila derecha levemente más baja que la izquierda con Tanner mamario 2; genitales externos femeninos normoconfigurados Tanner 2; columna sin desviación o alteración aparente y en miembros se observan y palpan tumefacciones pequeñas en tercio externo de clavícula izquierda, húmero proximal izquierdo y una deformidad en tibia proximal anterior izquierda

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La metacondromatosis es un trastorno óseo raro en el que aparecen simultáneamente encondromas y osteocondromas, y cuya prevalencia en Colombia y Latinoamérica no ha sido reportada. Los escasos reportes de caso describen familias en las que la enfermedad parece relacionarse con mutaciones de pérdida de función en el gen *PTPN11* (12q24) (5). El diagnóstico se basa, además de en la presen-

tación clínica característica en la primera década de la vida y la localización de las lesiones, en la tendencia a la remisión espontánea de algunas de ellas y la no afectación de la talla; en hallazgos radiográficos, como imágenes sugestivas de osteocondromas en las metáfisis de los huesos tubulares cortos que coexisten con imágenes que recuerdan encondromas, y en biopsias de hueso que permitan confirmar la estructura de las lesiones (2).

Se presenta el caso de una paciente cuyo cuadro clínico cabe dentro de los diagnósticos diferenciales de osteocondromas múltiples hereditarios, enfermedad de Ollier y síndrome de Maffucci, pero en el que la biopsia de las lesiones en tibia permitieron confirmar que estas corresponden a encondromas y osteocondromas. Si bien este hallazgo, en particular, es sugerente de metacondromatosis, se deben tener en cuenta otros criterios basados en el entendimiento de las características clínicas, radiológicas y hereditarias de los diferentes diagnósticos diferenciales en este caso, los cuales se exponen en la Tabla 1. Adicionalmente, la metacondromatosis se transmite con herencia autosómica dominante.

Tabla 1. Cuadro diagnóstico diferencial de encondromatosis

Enfermedad	Enfermedad de Ollier	Síndrome de Mafucci	Metacondromatosis	Espondilocondrodisplasia	Dispondiloencondromatosis	Genocondromatosis
Clinica	De presentación usual en la primera década de la vida, se caracteriza por aparición de masas generalmente en manos y pies de características variables y distribución asimétrica, aunque de muy poca afectación a cráneo y cuerpos vertebrales. Suele presentar compromiso importante del crecimiento (2,3,7).	Se presenta como encondromas múltiples, asimétricos, en zonas metafisiarias de manos, pies, fémur, tibia y peroné. Esto se asocia a múltiples hemangiomas de tejidos blancos. Se presentan 25% al año de edad, 45% antes de los 6 años y 78% antes de la pubertad (2,3,9).	Se caracteriza por la aparición de osteocondromas en manos y pies y encondromas en fémur, tibia y cresta iliaca, de manifestación temprana en la niñez, sin afectación importante articular ni del esqueleto axial, con la particularidad de regresión espontánea de las exostosis que puede ocurrir en la niñez, o incluso en la edad adulta. No hay aparición de nuevas lesiones tras maduración ósea. (2,3,10).	Se asocia a anomalías faciales, talla baja, micromelia rizomelica, alteraciones en las curvaturas de la columna —particularmente lordosis—, tórax en tonel y puede acompañarse de alteraciones angulares de los miembros (3,11,12).	Se caracteriza por cifoescoliosis progresiva, acortamiento asimétrico de los miembros inferiores de manifestación temprana e inclusive neonatal, enanismo neonatal, aplanamiento mediofacial con prominencia frontal y sin afectación de manos ni pies. También suele presentar “windswept deformity”, alteración caracterizada por rotación en varo de una extremidad y en valgo de la otra (14,15).	Tiene muy pocas manifestaciones clínicas y suele hallarse de manera incidental, sin embargo se podría sospechar en: Tipo I: presencia de masa en el extremo medial de la clavícula, sin afectación a manos, pies ni cadera. Tipo II: presencia de masas simétricas en manos y pies, sin afectación alguna clavicular. Es de curso benigno, no afecta el crecimiento de los pacientes y suele involucionar, lo que lleva a adultos asintomáticos (16,17).

Enfermedad	Enfermedad de Ollier	Síndrome de Mafucci	Metacondromatosis	Espondilocondrodisplasia	Dispondilocondromatosis	Genocondromatosis
Radiología	Se evidencian lesiones radiolúcidas de forma ovalada o alargada, de distribución asimétrica, que parten desde la metáfisis y que se van extendiendo por la diáfisis; generalmente se aprecian en huesos largos o en los huesos pequeños de manos y pies. Pueden observarse fracturas patológicas asociadas (3,7).	Se evidencian áreas radiolúcidas con protrusiones excéntricas, mineralización irregular, adelgazamiento cortical y endostio festoneado. Puede apreciarse flebolitis y calcificaciones de tejidos blandos en hemangiomas (2,9).	Se evidencian lesiones radiolúcidas cercanas a las metáfisis, apuntando hacia la articulación. También se encuentra deformidad ósea a nivel de crestas ilíacas, tibia proximal y, en menor proporción, en fémur proximal. Calcificación en tejidos blandos peri articulares (2,3,10).	Se evidencian alteraciones líticas en los cuerpos vertebrales que terminan en la aparición de platiespondilia, con zonas que muestran alteración en la osificación. Se asocian a lesiones tipo condroma en huesos tubulares y planos, los cuales también se encuentran acortados y tienen metáfisis y epífisis irregular, sobre todo en parte proximal del peroné y distal del cubito. También se encuentran alteraciones en pelvis, pues los huesos ilíacos suelen estar cortos y anchos, con techos acetabulares horizontales (3,11,12).	Se caracteriza fundamentalmente por la anisopondilia, lo que lleva a cifosis. También presenta lesiones tipo condroma en metáfisis y diáfisis de huesos tubulares largos y planos (14,15).	Se caracteriza por condromas simétricos a nivel de metáfisis femoral inferior, tibial y humeral superior (12,13). Tipo I: también se aprecia el condroma en extremo medial de la clavícula (12). Tipo II: se aprecian condromas en huesos tubulares pequeños (17).
Herencia	No se ha observado componente hereditario, pero se han descrito mutaciones en PTHR1 (2,3,7).	No se ha observado componente hereditario, pero se han encontrado mutaciones asociadas en PTHR1, IDH1 e IDH2 (3).	Autosómica dominante asociada a mutación en PTPN11 (3,10).	Se han planteado patrones de herencia tanto autosómica dominante, como autosómica recesiva por mutación en ACP5 (3,11,12).	No tiene patrón de herencia, pues se ha asociado a una mutación missense en gen COL2A1 del colágeno tipo 2 (14,15).	Hasta el momento, por la afectación familiar característica, se presume ser de herencia autosómica dominante (16,17).

Enfermedad	Enfermedad de Ollier	Síndrome de Mafucci	Metacondromatosis	Espondilocondrodisplasia	Dispondilocondromatosis	Genocondromatosis
Transformación maligna	Varía entre 5% y 50%, siendo más frecuente el viraje a condrosarcoma en la afectación de huesos largos o planos (2,8).	Se aprecia malignización en el 23% de los casos, principalmente condrosarcomas, esto en relación directa con el cartilago displásico (9).	No se ha visto un incremento significativo en las tasas de malignización de estas lesiones (10).	No hay reportes en la literatura (2).	En la literatura no se ha reportado transformación maligna (2).	Suele ser de curso benigno y no se ha reportado asociación a malignidad (2).
Prevalencia	1/100.000 (2,7).	250 casos descritos en la literatura (13).	25 casos reportados en la literatura (13).	36 casos reportados en la literatura (13).	12 casos reportados en la literatura (15).	Desconocida.
Entidades asociadas	Se ha observado cierta asociación a entidades como lo son el glioma y el tumor juvenil de células de la granulosa (7).	Se ha encontrado asociación a tumores no vasculares ni cartilaginosos como astrocitoma, demo pituitario y tumor juvenil de células de la granulosa (2,9).	Se ha reportado parálisis nerviosa por efecto de masa asociado a las exostosis; además de necrosis avascular de la cabeza femoral, lo que podría conducir a deformidades angulares (2,10).	Es la única entidad de herencia mendeliana asociada a autoinmunidad (3,11,12).	Por la mutación asociada, se postula como una colagenopatía tipo II (14,15).	No se han reportado entidades asociadas.

Fuente: Elaboración propia.

Cabe aclarar que las lesiones de la paciente han recibido tratamiento quirúrgico, por lo que se desconoce su curso exacto hacia la progresión o la resolución, aunque otro de los datos que apunta hacia el diagnóstico de metacondromatosis es el hecho de que la lesión tibial más grande aparentemente ha tenido periodos de remisión, además de ausencia de alteración a nivel de la columna vertebral.

En conclusión, se considera como primera probabilidad diagnóstica la metacondromatosis. Para confirmar este diagnóstico se requiere verificar las biopsias de la nueva excrecencia, una completa valoración de los hermanos y, eventualmente, de los padres para determinar si cursan con el mismo cuadro, junto a un análisis molecular en aras de identificar una mutación, particularmente la *PTPN11*, punto fundamental para el establecimiento definitivo del diagnóstico.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se obtuvo consentimiento informado de la madre, tutor legal de la menor, y asentimiento de la paciente para publicar el presente reporte.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

Los autores afirman que este manuscrito es un relato honesto, preciso y transparente del reporte de caso presentado, que no se ha omitido algún aspecto importante del estudio y que se han expuesto todas las limitaciones con las que se contaron.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno declarado por los autores.

FINANCIACIÓN

Ninguna declarada por los autores.

REFERENCIAS

1. **Maroteaux P.** La Metachondromatose. *Z. Kinderheilkd.* 1971;109(3):246-261. <http://doi.org/dq968c>.
2. **Pansuriya TC, Kroon HM, Bovée JV.** Enchondromatosis: insights on the different subtypes. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2010;3(6):557-69.
3. **Superti-Furga A, Spranger J, Nishimura G.** Enchondromatosis revisited: New classification with molecular basis. *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* 2012;160C(3):154-64. <http://doi.org/bcv7>.
4. **Sobreira NL, Cirulli ET, Avramopoulos D, Wohler E, Oswald GL, Stevens EL, et al.** Whole-Genome Sequencing of a Single Proband Together with Linkage Analysis Identifies a Mendelian Disease Gene. *PLoS Genet.* 2010;6(6):e1000991. <http://doi.org/bckv8p>.
5. **Bowen ME, Boyden ED, Holm IA, Campos-Xavier B, Bonafé L, Superti-Furga A, et al.** Loss-of Function Mutations in *PTPN11* Cause Metachondromatosis, but Not Ollier Disease or Maffucci Syndrome. *PLoS Genet.* 2011;7(4):e1002050. <http://doi.org/crh5sq>.
6. **Herman TE, Chines A, McAlister WH, Gottesman GS, Eddy MC, Whyte MP.** Metachondromatosis: report of a family with facial features mildly resembling trichorhinophalangeal syndrome. *Pediatr. Radiol.* 1997;27(5):436-41. <http://doi.org/bz6797>.
7. **Silve C, Jüppner H.** Ollier disease. *Orphanet J. Rare Dis.* 2006;1:37.
8. **Horvai A, Unni KK.** Premalignant conditions of bone. *J. Orthop. Sci.* 2006;11(4):412-23. <http://doi.org/bgxwhv>.

9. **Faik A, Allali F, El Hassani S, Hajjaj-Hassouni, et al.** Maffucci's syndrome: a case report. *Clin. Rheumatol.* 2005;25(1):88-91. <http://doi.org/c6w23j>.
10. **Fisher TJ, Williams N, Morris L, Cundy PJ.** Metachondromatosis: more than just multiple osteochondromas. *J. Child. Orthop.* 2013;7(6):455-64. <http://doi.org/bcv9>.
11. **Menger H, Kruse K, Spranger J.** Spondyloenchondrodysplasia. *J. Med. Genet.* 1989;26(2):93-9. <http://doi.org/cfn25k>.
12. **Bhargava R, Lenard NJ, Chan AK, Spranger J.** Autosomal dominant inheritance of Spondyloenchondrodysplasia. *Am. J. Med. Genet. A.* 2005;135(3):282-8. <http://doi.org/bgqmtm>.
13. **Ana Rath, Editor.** Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data Prevalence, incidence or number of published cases listed by diseases (in alphabetical order). *Orphanet Report Series, Rare Diseases collection.* 2015 [cited 2016 Feb 29];1:1-55. Available from: <http://goo.gl/bWvgCl>.
14. **Kenis, Baindurashvili A, Melchenko E, Ganger R, Grill F, Al Kaissi A.** Spinal and extraspinal deformities in a patient with dyssspondyloenchondromatosis. *Ger. Med. Sci.* 2013;11:Doc 06. <http://doi.org/bcwc>.
15. **Nakane T, Tando T, Aoyagi K, Hataketa-ma K, Nishimura G, Coucke IP, et al.** Dyssspondyloenchondromatosis: Another COL2A1-Related Skeletal Dysplasia? *Mol. Syndromol.* 2011;2(1):21-6. <http://doi.org/b6fsb8>.
16. **Le Merrer M, Fressinger P, Marteaux P.** Genochondromatosis. *J. Med. Genet.* 1991;28(7):485-9. <http://doi.org/bzh4cd>.
17. **Kozlowski K, Jarrett J.** Genochondromaosis II. *Pediatr. Radiol.* 1992;22(8):593-5. <http://doi.org/fq8g98>.