



ORIGINAL

Enfermedad de Ollier: tumores benignos con riesgo de malignización. Revisión de 17 casos

B. Vázquez-García*, M. Valverde y M. San-Julían

Departamento de Traumatología y Cirugía Ortopédica, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

Recibido el 29 de julio de 2010; aceptado el 20 de octubre de 2010

Disponible en Internet el 14 de enero de 2011

PALABRAS CLAVE

Encondromatosis;
Enfermedad de
Ollier;
Síndrome de
Maffucci;
Condrosarcoma

KEYWORDS

Ollier disease;
Enchondromatosis;
Maffucci syndrome;
Chondrosarcoma

Resumen

Objetivo: Analizar una larga serie de esta rara entidad para entenderla mejor y valorar el riesgo de malignización y comprender esta enfermedad infrecuente para el correcto diagnóstico y tratamiento.

Material y métodos: Diecisiete casos de encondromatosis múltiple tratados desde el año 1976 hasta el año 2006. Las variables estudiadas son: edad al diagnóstico y malignización, localización de la lesión, asociación familiar con otros tumores, hallazgos radiológicos, tratamientos aplicados, evolución en el tiempo, metástasis y supervivencia.

Resultados: Se incluyen 16 casos de Ollier y un caso de síndrome de Maffucci. La gammagrafía fue el método de imagen que nos llevó al diagnóstico. La mediana de edad al diagnóstico de las malignizaciones es de 45 años, mientras que la mediana de edad al diagnóstico de los que no sufrieron malignización fue de 11 años. Fracturas patológicas, disimetrías y deformidades conducen al diagnóstico en la gente joven. Las lesiones benignas fueron tratadas mediante cirugía menor. Hubo 5 malignizaciones en 4 pacientes (23,5%). El fémur distal y la pelvis son los lugares de mayor frecuencia de malignización, todos ellos hacia condrosarcoma de grado I. La cirugía es el único tratamiento en todos ellos.

Conclusiones: La enfermedad de Ollier es una enfermedad benigna con alto riesgo de malignización a partir de los 40 años. La gammagrafía ósea es la mejor prueba diagnóstica para detectar el crecimiento del tumor y la posible malignización de las múltiples lesiones. La cirugía amplia es la única herramienta para lograr la supervivencia en estos pacientes; por eso el diagnóstico precoz es esencial.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Ollier disease: benign tumours with risk of malignant transformation. A review of 17 cases

Abstract

Aim: To review Ollier disease, an uncommon disease, in order to understand the clinical symptoms, diagnosis, correct treatment, and risk factors in order to prevent malignant transformation.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: bvazquez@unav.es (B. Vázquez-García).

Materials and methods: Seventeen cases of Ollier disease were treated between 1976 and 2006. The variables studied included: age at diagnosis and onset of malignant transformation, location of the lesion, family association with other tumours, radiological findings, treatment for the different lesions, metastatic lesions and survival. We excluded patients with Chondrosarcoma without previous diagnosis of Ollier disease. All malignant transformations were assessed by histopathology studies and radiological images.

Results: We include 16 cases of Ollier's and 1 of Maffucci's syndrome. The median age at diagnosis for patients having malignant transformation was 45 years, whereas the average age at diagnosis for patient without progression to malignancy was 11 years. Pathological fractures, dysmetria and deformities led to the diagnosis in young people. Benign lesions were treated with minor surgery. There were five malignancy transformations in four patients (23.5%), with the distal femur being the most frequent location for transformation to grade I chondrosarcoma. Surgery was the treatment in all of them. We found no family association with other tumours.

Conclusions: Multiple enchondromatosis is a benign disease with a high risk of malignant transformation above 40 years old. Bone scintigraphy is the best tool for detecting multiple lesions and malignant transformation. Radical surgery is the only way to improve survival, and this is the reason why early diagnosis is essential.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad de Ollier o acondromatosis múltiple es una discondroplasia de osificación endondral descrita originalmente por Ollier en 1900.

Es una enfermedad de etiología desconocida con una baja prevalencia 1/100.000¹ y presenta una distribución unilateral en muchos casos, por lo que distintos autores han buscado asociaciones genéticas²⁻⁴.

Desde el punto de vista clínico, suele ser una enfermedad asintomática, sin embargo, en ocasiones provoca fracturas patológicas, deformidades en el crecimiento y dismetrías en la infancia. Al igual que otras enfermedades polioestóticas, existe el riesgo de malignización de alguna de las lesiones hacia condrosarcoma. En la edad adulta, la presencia de dolor o aumento de tamaño debe hacer sospechar malignización. En ocasiones se asocian a malformaciones vasculares, denominándose en ese caso "síndrome de Maffucci⁵" y a otros tumores como el de la granulosa juvenil.

Radiológicamente se observan múltiples lesiones líticas de aspecto benigno que suelen asentar en las metáfisis aunque tras el cierre fisario pueden extenderse a las epífisis de los huesos largos⁶.

Histológicamente presentan células cartilaginosas más alargadas y binucleadas, similares al condrosarcoma de grado I, por lo que el diagnóstico diferencial resulta difícil y necesita apoyarse en la clínica y en la radiología.

El objetivo de este trabajo es mostrar una de las series más amplias y con mayor seguimiento publicadas sobre la enfermedad de Ollier, para entender mejor esta rara entidad y valorar los riesgos y factores predisponentes de malignización a condrosarcoma, así como las alternativas de detección precoz y tratamientos adecuados.

Material y métodos

Con objeto de estudiar esta patología infrecuente se ha hecho un estudio retrospectivo de todos los pacientes

afectos de acondromatosis múltiple tratados en nuestro centro desde 1976 hasta 2006.

Se trata de un estudio retrospectivo y descriptivo donde se recogen distintos ítems de información general sobre el paciente como sexo, asociaciones familiares con otros tumores y la edad al diagnóstico. También se realizó un examen físico incluyendo localización y distribución de las lesiones y examen radiológico para conocer el número de lesiones. Se recogieron datos de cualquier tratamiento quirúrgico para la corrección de deformidades o dismetrías, tratamientos para las lesiones benignas y su evolución en el tiempo. Se incluyeron datos sobre malignización de los acondromas, edad, tipo histológico, lugar de malignización, afectación metastásica, recidivas, cirugía realizada y tiempo de supervivencia.

Se excluyeron aquellos pacientes afectos de condrosarcoma en los que no se pudo demostrar enfermedad de Ollier previa.

En aquellos casos en que hubo malignización de alguna de las lesiones, el diagnóstico de condrosarcoma vino dado por el análisis histológico tras una sospecha clínico-radiológica previa.

Se recoge información sobre tumores vasculares en los síndrome de Maffucci.

Dado que las variables "edad al diagnóstico" y "número de lesiones" presentaban una distribución que no se ajustaba a la normalidad se han utilizado tests no paramétricos para su estudio (prueba U de Mann-Whitney), y para su análisis descriptivo (mediana y valores mínimo y máximo).

Resultados

Características generales

Se presentan 17 pacientes afectos de acondromatosis múltiple, 16 pacientes diagnosticados de Ollier y uno con síndrome de Maffucci. La serie consta de diez varones y

Tabla 1 Análisis descriptivo de los pacientes

N.º	Género	Edad DX	N.º lesiones	Localización	Transf. maligna
1	V	42	4	Bilateral	Condrosarcoma
2	V	1	19	Unilateral	No
3	M	46	2	Bilateral	No
4	M	9	4	Unilateral	No
5	V	47	2	Unilateral	No
6	M	19	3	Bilateral	No
7	V	11	9	Unilateral	No
8	M	39	2	Unilateral	Condrosarcoma
9	V	5	2	Bilateral	No
10	V	40	3	Bilateral	Condrosarcoma
11	M	16	3	Unilateral	No
12	V	1	5	Unilateral	No
13	V	11	3	Unilateral	No
14	V	3	2	Unilateral	No
15	M	4	4	Unilateral	No
16	M	5	2	Unilateral	No
17	V	27	3	Unilateral	Condrosarcoma

DX: al diagnóstico; M: mujer; V: varón.

siete mujeres. No se ha observado asociaciones familiares con otros tumores (tabla 1).

Diagnóstico

La mediana de edad al diagnóstico fue de 11 años (1; 47) y la mediana del número de lesiones fue de 3 (2-19) por paciente.

En los casos en los que no hubo malignización, el diagnóstico se llevó a cabo en ocho pacientes por problemas de dismetría y deformidades óseas al debut. En 3 pacientes la enfermedad debutó con fracturas patológicas, en cuyo estudio se descubrió esta enfermedad. En el resto de los pacientes que no sufrieron malignización la enfermedad fue descubierta de manera casual. Para el descubrimiento de las lesiones no sintomáticas, además de la radiología simple, fue determinante el empleo de la gammagrafía ósea para descartar una posible afectación de otros huesos. Todos los casos que sufrieron transformación maligna presentaban dolor (fig. 1).

Localización

El fémur estaba afectado en el 65% de los casos, seguido de la tibia y las falanges en el 35% y el peroné en el 30% de los casos. En la extremidad superior el húmero, cúbito y radio estaban afectados en el 23% de los casos. Aunque la localización de la pelvis fue relativamente infrecuente (18% de los casos) la transformación maligna en esta localización es frecuente (66%).

Tratamiento de las lesiones benignas

Se realizó algún tipo de cirugía de las lesiones benignas en cinco pacientes; en concreto, se realizó legrado y relleno con alo o autoinjerto en las lesiones benignas con o sin osteosíntesis.

Tres de los pacientes afectados de deformidades óseas por afectación de la fisis requirieron una media de dos cirugías correctoras para lograr una corrección de la deformidad mediante osteotomías, elongaciones, etc.

En los pacientes asintomáticos se optó por la abstención de tratamiento quirúrgico.

Malignización y su tratamiento

La malignización de las lesiones se observó en cuatro pacientes (23,5%); siendo la localización más frecuente el fémur



Figura 1 Niña de ocho años, afecta de encondromatosis en fémur proximal y distal y también en peroné. La dismetría secundaria ha provocado una escoliosis, motivo por el cual se diagnosticó la enfermedad.

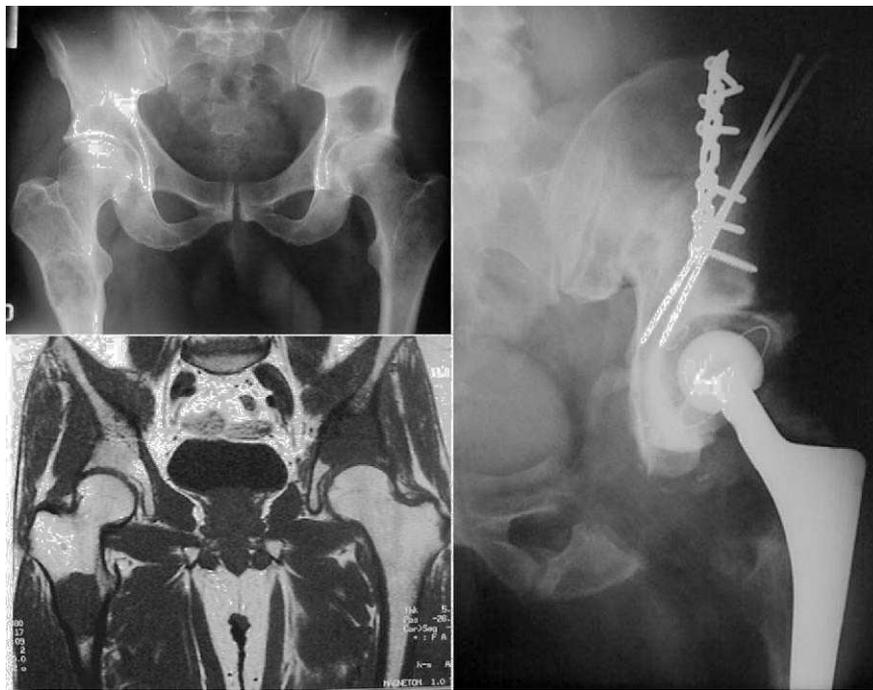


Figura 2 Paciente de 44 años, previamente asintomático. El dolor en la cadera izquierda llevó al diagnóstico de endcondromatosis (observamos además lesiones en la cadera contralateral y en un hombro) con malignización de la localización pélvica. El tratamiento de ésta fue la resección en bloque y la reconstrucción con aloinjerto y prótesis. Nueve años después, el paciente está libre de enfermedad.

distal, aunque se produjo malignización también en lesiones de pelvis y peroné.

Se diagnosticaron un total de cinco condrosarcomas, todos ellos de grado I, sin afectación metastásica. El primer tratamiento quirúrgico de la malignización fue la resección en bloque en todos los casos, excepto el de localización pélvica que fue intervenido previamente en otro centro mediante legrado raspado. Este paciente sufrió una recidiva local requiriendo resección amplia del tumor con reconstrucción mediante aloinjerto y prótesis de cadera; nueve años después está libre de enfermedad (fig. 2).

La mediana de edad fue estadísticamente superior en aquellos pacientes que sufrieron transformación maligna (45 años) con respecto a los que únicamente presentaban lesiones benignas (11 años). (prueba U de Mann-Whitney $p=0,045$) (fig. 3).

Ningún paciente sufrió transformación maligna de las lesiones situadas en falanges, localización más frecuente de asentamiento de endcondromas (35%).

En nuestro estudio no se han detectado asociaciones familiares de tumores y la supervivencia era de 100% de los pacientes intervenidos (7-17 años), todos ellos libres de enfermedad.

Discusión

La incidencia de la enfermedad de Ollier es baja. Esta es una de las series más amplia descritas en los últimos años. Es también posible, que sea una enfermedad infradiagnosticada. La aparición de un endcondroma o un condrosarcoma debería llevarnos a descartar la posibilidad de encontrarnos ante una enfermedad de Ollier o endcondromatosis múltiple.

Para ello, el método más útil de diagnóstico en nuestros casos ha sido la gammagrafía, puesto que las lesiones cartilaginosas suelen ser hipercaptantes con este método de imagen.

Aunque el síndrome de Maffucci y Ollier se asocia con relativa frecuencia a hepatocarcinoma, cáncer de páncreas, tumores de ovario y gliomas, en nuestra serie no hemos encontrado esta asociación.

Ante la escasa incidencia de la enfermedad de Ollier en la población, resulta muy difícil estimar el riesgo de sufrir transformación maligna de los endcondromas típicos

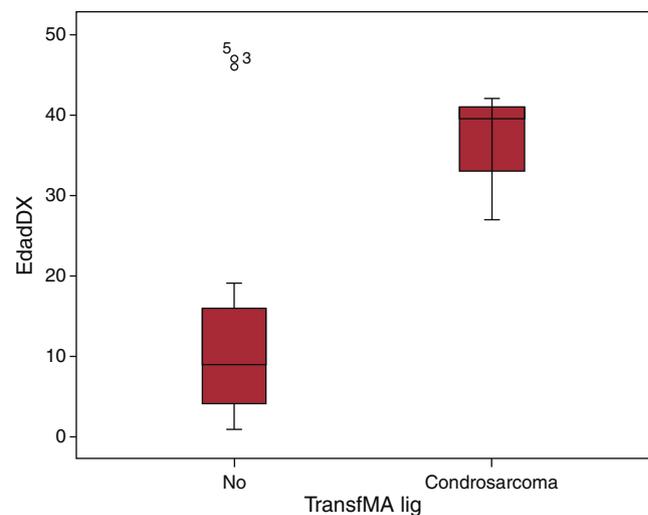


Figura 3 Representación esquemática de la edad al diagnóstico en función de la presencia o no de malignización.



Figura 4 La gammagrafía ósea se ha mostrado muy útil para detectar lesiones múltiples asintomáticas. En la imagen observamos múltiples lesiones hipercaptantes, encondromas, en extremidad inferior derecha.

del síndrome. Ya en 1935 Hunter y Wiles presentaron una revisión de 40 pacientes sin poder determinar el riesgo de malignización⁷. Jeffe en 1958 estima un riesgo de más del 50% de transformación maligna, aunque su serie se basa sólo en el diagnóstico histológico que no es muy fiable para diferenciar encondromas de condrosarcomas de bajo grado⁷.

En el año 2000 Bovee describe un riesgo de 20-50%, aunque su estudio incluyó la necropsia de un paciente afecto de encondromatosis múltiple que falleció por diseminación metastásica pulmonar.

Schaison presenta una serie de ocho casos de Ollier con dos transformaciones malignas situadas en fémur⁸. Schwartz presenta una serie de 37 pacientes en la que sólo cuatro se transforman a condrosarcomas⁹.

Nuestra serie incluye pocos casos, pero es suficiente para poder describir esta patología tan infrecuente y valorar alternativas diagnósticas y quirúrgicas (fig. 4).

La sospecha de malignización en la edad adulta debe realizarse por la clínica (aumento de tamaño, dolor continuo, etc) los cambios en los métodos de imagen y, en su caso, la biopsia. En nuestra serie el 24% de los pacientes sufrieron al menos una transformación maligna. En algunos casos, el diagnóstico de encondromatosis se produjo al realizar la estadificación de un condrosarcoma, sin que el paciente tuviera noticia de otras lesiones condrales en su esqueleto.

Existen algunos factores pronósticos que afectan las posibilidades de malignización de la encondromatosis, como es el caso de los tumores de localización central, y/o de gran tamaño. En nuestra serie, la localización en la pelvis fue

infrecuente, pero de mal pronóstico (2/3 malignizaron). En la localización más frecuente, el fémur, tan solo hubo 2/11 transformaciones malignas. La edad también es un factor pronóstico a la hora de valorar la posibilidad de malignización de las lesiones. Dada la elevada edad mediana de malignización (45 años), aconsejamos un seguimiento exhaustivo de las lesiones en los pacientes mayores de 40 años. Ante el diagnóstico de un encondroma, o de un condrosarcoma se debería realizar una gammagrafía para descartar otras localizaciones¹⁰. El hecho de que en esta serie haya todavía 9 pacientes (53%) que no han llegado a la madurez esquelética hace sospechar que el riesgo de malignización aumentará con el paso de los años.

El tratamiento quirúrgico de las lesiones benignas en nuestro centro suele llevarse a cabo mediante legrado, criocirugía y relleno con injerto. Las biopsias intraoperatorias no tienen mucha fiabilidad al no poder distinguir morfológicamente un encondroma de un condrosarcoma de bajo grado. Por eso debe establecerse el diagnóstico clínico-radiológico antes de comenzar la cirugía.

Es la poliostosis, que con más frecuencia maligniza. Pero la malignización suele ser a condrosarcoma de bajo grado. Sin embargo, si el paciente presenta múltiples recidivas, existe la posibilidad de desdiferenciarse hacia tumores más agresivos que pueden resultar letales.

El diagnóstico precoz de condrosarcoma es fundamental para aumentar la supervivencia de estos pacientes. Las posibilidades de supervivencia disminuyen con la desdiferenciación celular. La alternativa quirúrgica es la base del tratamiento cuando el condrosarcoma es de bajo grado y no presenta afectación metastásica. Es un tumor que no responde a otras modalidades de tratamiento como la quimioterapia o radioterapia. La resección amplia de la lesión (con la posterior reconstrucción si lo requiere) suele ser curativa. Ninguno de nuestros pacientes requirió la amputación de la extremidad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Silve C, Juppner H. Ollier disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2006; 1:37.
2. Pannier S, Legeai-Mallet L. Hereditary multiple exostoses and enchondromatosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22:45–54.
3. Rozeman LB, Sangiorgi L, Briaire-de BI, et al. Enchondromatosis (Ollier disease, Maffucci syndrome) is not caused by the PTHR1 mutation p. R150C. *Hum Mutat.* 2004;24:466–73.
4. Rozeman LB, Hameetman L, van WT, et al. cDNA expression profiling of chondrosarcomas: Ollier disease resembles solitary tumours and alteration in genes coding for components of energy metabolism occurs with increasing grade. *J Pathol.* 2005;207:61–71.
5. Bertucci V, Krafchik BR. What syndrome is this? Ollier disease + vascular lesions: Maffucci syndrome. *Pediatr Dermatol.* 1995;12:55–8.
6. Khoo RN, Peh WC, Guglielmi G. Clinics in diagnostic imaging (124). Multiple enchondromatosis in Ollier disease. *Singapore Med J.* 2008;49:841–5.

7. Cowan WK. Malignant change and multiple metastases in Ollier's disease. *J Clin Pathol.* 1965;18:650–3.
8. Schaison F, Anract P, Coste F, et al. [Chondrosarcoma secondary to multiple cartilage diseases. Study of 29 clinical cases and review of the literature]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.* 1999;85:834–45.
9. Schwartz HS, Zimmerman NB, Simon MA, et al. The malignant potential of enchondromatosis. *J Bone Joint Surg Am.* 1987;69:269–74.
10. Geirnaerd MJ, Bloem JL, Eulderink F, Hogendoorn PC, Taminau AH. Cartilaginous tumors: correlation of gadolinium-enhanced MR imaging and histopathologic findings. *Radiology.* 1993;186:813–7.