

Caso clínico

Exostosis múltiple hereditaria. Reporte de un caso y diagnóstico diferencial de las encondromatosis

Cammarata-Scalisi F,* Sánchez-Flores R,** Stock-Leyton F,***
Labrador-Chacón N,**** Cammarata-Scalisi G*****

Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes

RESUMEN. Las encondromatosis incluyen a un heterogéneo grupo de alteraciones congénitas caracterizadas por la presencia de múltiples encondromas asociados a malformaciones musculoesqueléticas y la principal complicación es el riesgo de transformación maligna a condrosarcoma. La exostosis múltiple hereditaria es una entidad con patrón de herencia autonómica dominante, caracterizada por presentar múltiples exostosis de cartílago capsulado benigno y manifestaciones clínicas heterogéneas. Las mutaciones de los genes EXT1 y EXT2 han sido clonados y son responsables sobre 80% de los casos. Presentamos el caso clínico de paciente femenina de seis años de edad con el diagnóstico de exostosis múltiple hereditaria que fue evaluada de forma multidisciplinaria en nuestra institución, siendo el segundo caso estudiado en la Unidad de Genética Médica de la Universidad de Los Andes; los aspectos clínicos y genéticos, los posibles diagnósticos diferenciales con la enfermedad de Ollier y el síndrome de Maffucci fueron revisados.

Palabras clave: exostosis, enfermedades congénitas.

ABSTRACT. The encondromatosis include a heterogeneous group of congenital disorders characterized by the presence of multiple encondromas associated with musculoskeletal malformations and the main complication is the risk of malignant transformation to chondrosarcoma. The hereditary multiple exostosis is an entity with autonomus dominant inheritance pattern, characterized by having multiple exostosis capped benign cartilage and heterogeneous clinical manifestations. Mutations of EXT1 and EXT2 genes have been cloned and are responsible for over 80% of the cases. We report a case of a six years old female with a diagnosis of hereditary multiple exostosis, that has been multidisciplinary assessed at our institution being the second case study in the Medical Genetics Unit of the Universidad de Los Andes; the clinical and genetic aspects, the differential diagnosis with Ollier disease and Maffucci syndrome were reviewed.

Key words: exostosis, congenital disease.

Nivel de evidencia: V (Act Ortop Mex, 2012)

* Profesor de la Unidad de Genética Médica. Departamento de Puericultura y Pediatría, Universidad de Los Andes. Vicepresidente de la Asociación Merideña para el Síndrome de Down (AMESID).

** Dermatóloga, Policlínica Santa Fe.

*** Pediatra Oncólogo. Servicio de Oncología Pediátrica, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes.

**** Dermatóloga, Mérida, Venezuela.

***** Coordinadora Pedagógica. Colaboradora de la Asociación Merideña para el Síndrome de Down, Barinas, Venezuela.

Dirección para correspondencia:

Dr. F. Cammarata Scalisi

Unidad de Genética Médica, Departamento de Puericultura y Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes.

Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes Av. 16 Septiembre, Sector Campo de Oro, Nivel Mezzanina, C.P. 5101, Mérida, Venezuela.

Tel: 58 0274 2403208 Cel: 58 0424 7296843

E-mail: francocammarata19@gmail.com

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actaortopedica>

Introducción

La exostosis múltiple hereditaria (EMH) tipo I, II y III (OMIM, *Online Mendelian Inheritance in Man*, 133700, 133701 y 600209, respectivamente) es una alteración con patrón de herencia autosómica dominante,¹ caracterizada por presentar excrescencias benignas de cartílago capsulado,^{1,2} las cuales causan dolor, deformidad y potencial degeneración maligna.³ Se presentan como lesiones múltiples, fundamentalmente en la diáfisis de huesos de las extremidades, pero también pueden involucrar a las costillas y huesos de la cintura escapular y pélvica; en menor grado a vértebras, esternón, columna y huesos de carpo y tarso.^{3,4} Ésta presenta heterogeneidad genética de locus, con al menos tres genes hasta ahora implicados: EXT1 (exostosis 1), localizado en 8q24.1; EXT2 (exostosis 2), en 11p11 y EXT3, localizado en 19p. EXT1 y EXT2 han sido clonados y son responsables sobre 80% de los casos de exostosis múltiple hereditaria. En el siguiente informe exponemos un nuevo caso de EMH en una paciente preescolar valorada de forma multidisciplinaria por los servicios de Ortopedia y Traumatología, Dermatología, Oncología Pediátrica y Genética Médica en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, en Mérida, Venezuela. Estudiamos los aspectos clínicos y genéticos de esta infrecuente entidad y los posibles diagnósticos diferenciales.

Caso clínico

Preescolar femenina de seis años de edad, natural y procedente de Mérida, referida por presentar lesiones nodulares, no dolorosas, circunscritas, de consistencia dura en antebrazos y dedos de ambos miembros torácicos, las cuales producen deformidad, así como bilateral de piernas.

Antecedentes familiares: La paciente es producto de unión no consanguínea. El padre de 50 años de edad es natural de Mérida, sano; la madre, natural de Santa Bárbara, Estado Barinas, falleció a los 41 años de edad por cáncer de ovario. No existen casos similares en ambas familias. Una tía materna presenta carcinoma de mama, un primo herma-

no paterno y tío paterno de la madre de la paciente fallecieron en la adolescencia por leucemia linfocítica aguda. La abuela paterna de la madre falleció por carcinoma gástrico.

Antecedentes perinatales: Producto de tercera gesta, madre de 35 años de edad, embarazo simple controlado, no complicado, el producto fue obtenido a las 38 semanas de gestación por cesárea segmentaria.

Antecedentes personales: Adecuado desarrollo sicomotor. Presentó crisis asmática hasta los cuatro años de edad. Refiere inicio de enfermedad actual a los tres años de edad presentando prominencias, no dolorosas inicialmente, a nivel de tercio distal de antebrazo izquierdo, las cuales no impiden el adecuado funcionalismo articular. Posteriormente se evidencian en costillas y ambos miembros torácicos y pélvicos.

En el examen físico se obtienen los siguientes datos: Peso: 17 kilogramos (p 10), talla: 115 centímetros (p 10-50), circunferencia cefálica: 50.4 centímetro (p 25). Normocéfala, dismorfias faciales menores caracterizadas por puente nasal cóncavo, narinas antevertidas, filtrum corto, pabellones auriculares rotados posteriormente, hélix izquierdo plegado. Boca: malaoclusión y malposición dentaria, cambio de coloración y caries en piezas dentales, paladar ojival. Cuello normal, tórax simétrico; se palpan lesiones nodulares, de consistencia dura, no dolorosa en costillas. Cardio-pulmonar: sin alteraciones. Región abdominal y área genital dentro de la normalidad. Extremidades: cúbito valgo bilateral, se evidencian lesiones con las mismas características de las encontradas en costillas, éstas producen deformidad, pero no limitación funcional, en tercio proximal de brazo, tercio distal de antebrazo, 3° y 4° dedo de mano, en ambos miembros torácicos (*Figura 1*), así como en muslos y piernas. Implantación proximal del 4° y 5° orjeo de pie derecho. Piel: leve palidez cutaneomucosa, seca y marmórea.

Los exámenes de laboratorio arrojan los siguientes resultados: anemia leve, el resto dentro de la normalidad. En radiografía simple de áreas afectadas se evidencia lesión ósea exofítica a nivel de diáfisis y epífisis de huesos largos de extremidades (*Figura 2*). Ultrasonidos de partes blandas a los 7 meses y a los 5 años de edad reportan tumoración visible a



Figura 1. Lesiones nodulares en tercio distal de antebrazos y de los 3° y 4° dedos de ambas manos.



Figura 2. Radiografía simple. A) Lesiones exofíticas en tercio medial de húmero derecho, B) tercio distal de radio y cúbito ipsilateral y C) tercio distal bilateral de fémur.

nivel de tercio proximal de brazo izquierdo, tercio distal de antebrazo ipsilateral y tercio proximal de pierna derecha, se aprecia elevación de cortical, disrupción de cortical; no se presentan lesiones en partes blandas.

Discusión

Las encondromatosis incluyen a un grupo heterogéneo de alteraciones congénitas caracterizadas por la presencia de múltiples lesiones discondrodisplásicas que se localizan en la metáfisis y diáfisis de los huesos en crecimiento, principalmente de extremidades; sin embargo, han sido reportadas en la base del cráneo, senos paranasales, septo nasal, tráquea, costillas, como el caso expuesto en este reporte, pelvis, entre otros. Son generalmente benignos y su principal complicación es la transformación maligna. Los síndromes encondromatosos presentan similitudes clínicas, por lo que es necesario establecer un diagnóstico diferencial entre enfermedad de Ollier, síndrome de Maffucci⁶ y exostosis múltiple hereditaria, comentada en este informe.

Pierz y colaboradores³ estudiaron, en Pensilvania, a 43 pacientes con exostosis múltiple hereditaria; 20 contaban con historia familiar de dicha entidad. La deformidad se localizó principalmente en rodilla, en 37 pacientes, seguida por antebrazo y tobillo, con 29 y 28 pacientes, respectivamente. Fueron requeridas entre una a cinco cirugías en 27 pacientes. Ninguno presentó degeneración maligna; sin embargo, tres tenían algún familiar de primer grado con transformación de osteocondroma a condrosarcoma. Estudios como éstos pueden proporcionar el material genético para correlacionar mutaciones y poder estratificar los subtipos de EMH con degeneración maligna, así como poder identificar los marcadores asociados.

La EMH se produce por la haploinsuficiencia de las polimerasas asociadas al complejo de Golgi del heparán

sulfato, enzimas requeridas para su biosíntesis⁷ y codificadas por los genes EXT1 y EXT2,⁸ por lo que sus mutaciones causan la reducción o su ausencia;⁹ así forman numerosos tumores óseos benignos; más de 2% pueden desarrollar lesiones malignas.⁷ Diversos estudios han publicado diferentes mutaciones, incluso nuevas, presentes en los genes supresor de tumor EXT1 y EXT2 en pacientes, para establecer la correlación genotipo-fenotipo y poder comprender los mecanismos etiopatológicos de la entidad.^{5,9-14} Además de la heterogeneidad de locus, anteriormente expuesta, la heterogeneidad alélica puede determinar las diferentes presentaciones clínicas de la entidad. Pei y su grupo² estudiaron a 37 pacientes, 11 familias y 6 casos esporádicos de exostosis múltiple hereditaria. El análisis mutacional identificó trece mutaciones, incluyendo 8 nuevas. Entre estas últimas en EXT1, c. 1004T>G asociado con lesiones prominentes en dedos de los pies y escoliosis; c. 1883+2T>A asociado con braquidactilia; y c.459_460delCT asociada a exostosis y alteración a nivel de vertebra T4, lo que produce compresión de médula espinal. Las proteínas codificadas por EXT1 y EXT2 presentan cuatro dominios: señal IP, región transmembrana, exostosina y glico_transf_64. Las mutaciones de terminación producen proteínas truncadas de parte o todo el dominio de exostosina y/o el carboxilo terminal del glico_transf_64, ocasionan también la EMH.¹⁰

Entre las complicaciones clínicas reportadas en la exostosis múltiple hereditaria, se encuentra la ya comentada compresión de médula espinal,¹⁵⁻¹⁷ incluso en hermanos afectados.¹⁵ El riesgo de presentar lesión dentro del canal medular puede ser más alto que el sospechado y puede ocasionar serias alteraciones neurológicas.¹⁶ La detección temprana y remoción quirúrgica en los casos de osteocondromas en canal medular son claves, ya que la cronicidad de los síntomas puede limitar la recuperación funcional postoperatoria, especialmente a nivel cervical y torácico.¹⁸ Además, se ha

reportado talla baja, acortamiento de extremidades, escoliosis, fracturas en terreno patológico,⁶ lesión gigante a nivel costal que amerita su resección por su localización abdominotorácica,¹⁹ trombosis venosas y arteriales recurrentes,^{20,21} subluxación de cadera con marcada coxa valga y/o displasia acetabular,²² *genu valgum* o *genu varum*,^{3,6} pseudoaneurisma en arteria poplítea,²³ pseudoartrosis, deformidad en tobillo⁶ y en un caso se ha encontrado asociado a carcinoma de colon juvenil.²⁴

Entre los diagnósticos diferenciales están: la enfermedad de Ollier, descrita por primera vez en 1900 por el cirujano francés Leopold Ollier, es una alteración infrecuente, sin predominio de género o familia,^{6,25} caracterizada por múltiples encondromas y áreas de cartílago displásico, con una prevalencia estimada de uno en 100,000.²⁵ De etiología incierta, es el subtipo de encondromatosis más común, con marcada predominancia unilateral. El riesgo de transformación maligna se puede incrementar a 35%. No existe algún marcador que indique progresión a la malignidad, por lo que es necesario entender los aspectos genéticos de este tumor, los cuales pueden ayudar a desarrollar recursos para el diagnóstico temprano y posibles tratamientos. Mutaciones heterocigóticas en el gen PTH1R fueron encontradas en un pequeño grupo de pacientes, pero 90% aproximadamente no la presentaban. Pansuriya y asociados²⁶ sugieren que esta entidad se debe a una condición en mosaico, mutación postcigótica temprana que puede afectar a células del mesodermo e implicar alteraciones a estructuras esqueléticas de forma asimétrica y no hereditaria, como se presenta en la displasia fibrosa poliostótica. Esta mutación puede producir inactivación de gen supresor de tumor, similar al EXT ya comentado, produciendo encondromas y los subsecuentes cambios genéticos que causan la progresión a condrosarcomas.

El síndrome de Maffucci fue inicialmente descrito por el patólogo italiano Angelo Maffucci en 1881,⁶ es más infrecuente y se caracteriza por la asociación de encondromatosis y hemangiomas; este último puede afectar piel, mucosas y órganos internos. Algo más de 200 casos han sido reportados en la literatura internacional.²⁵ La etiología es incierta, pero se sugiere que se debe a una displasia mesodérmica congénita⁶ o mutación del gen PTH/Receptor PTHRP tipo I. No obstante, un extenso estudio demostró que ni la anomalía de la expresión de la proteína por inmunohistoquímica ni la mutación del gen causan la entidad.²⁷

Tanto la enfermedad de Ollier como el síndrome de Maffucci pueden presentar lesiones en diferentes regiones, con especial predilección en manos. El diagnóstico de estas entidades es necesario por su significativo riesgo de condrosarcomas y otros tumores malignos, por lo que su seguimiento y oportuno tratamiento pueden mejorar el pronóstico.²⁵ Entre los tumores asociados con la enfermedad de Ollier, reportados recientemente en la literatura, tenemos: glioblastoma multiforme en tálamo,²⁸ astrocitoma anaplásico cerebelar,²⁹ cáncer de pulmón de células no pequeñas³⁰ y tumor juvenil de la célula granulosa.^{31,32}

Por su parte, el síndrome de Maffucci se ha asociado a gliomas, adenoma pituitario,³³ tumor de la corteza adrenal³⁴ y sarcoma.³⁵ La edad de inicio de presentación de la encondromatosis es a los dos años, con un promedio de edad para la exostosis múltiple hereditaria de tres años. Las lesiones son unilaterales en la enfermedad de Ollier y síndrome de Maffucci, afectando los huesos largos de extremidades y cortos de manos y pies, respectivamente; por su parte, en la exostosis múltiple hereditaria las lesiones son bilaterales. El síndrome de Maffucci es el único asociado a lesiones extraóseas como los hemangiomas. Finalmente, las complicaciones de la enfermedad de Ollier y el síndrome de Maffucci son similares: acortamiento de extremidades, escoliosis, pseudoartrosis y fracturas en terreno patológico.⁶

Los hallazgos clínicos en las diferentes encondromatosis pueden orientar el diagnóstico y con ello impartir un adecuado consejo genético familiar. Las pruebas moleculares pueden, en algunos casos, comprobar el diagnóstico, pero usualmente no están disponibles en nuestros países latinoamericanos. Aunque en la EMH se conocen los genes causantes de más de 80% de los casos, en la enfermedad de Ollier y el síndrome de Maffucci los posibles genes candidatos que pueden intervenir no están precisados. Este reporte expone la heterogeneidad de locus presente en la EMH, es decir, varios genes pueden producir la entidad; los productos de estos genes son enzimas requeridas en la biosíntesis del heparán sulfato. Por otro lado, también se hace referencia a la heterogeneidad alélica, diferentes mutaciones que puede presentar un gen y su correlación genotipo-fenotipo, es decir, cómo un determinado cambio puede desarrollar características clínicas específicas. Los estudios moleculares son de gran importancia para describir y conocer aún más los genes involucrados en los mecanismos de producción de las encondromatosis, entender mejor su fisiopatología y las diferentes presentaciones clínicas, entre éstas el riesgo de transformación maligna.

Este caso clínico constituye el segundo de exostosis múltiple hereditaria estudiado en la Unidad de Genética Médica de la Universidad de Los Andes, importante centro de referencia del occidente del país, en un período de seis años. El primer caso fue una mujer de 31 años de edad, natural y procedente de Caja Seca, Estado Zulia, quien presentaba la entidad y fue referida para consejo genético de asesoramiento preconcepcional. Esta paciente presentaba el antecedente familiar de medio hermana paterna con fenotipo similar, por lo que se pudiera estimar que las afectadas pueden ser producto de mosaicismo germinal de su padre. El caso expuesto en este informe no presenta antecedentes familiares de EMH, lo que puede corresponder a una mutación nueva. Finalmente, llama la atención la presencia de diversos tipos de cáncer en la familia materna de la paciente, por lo que se sugirió seguimiento de evolución fenotípica y otros estudios complementarios para estudiar la predisposición a procesos neoplásicos de sus integrantes.

Bibliografía

1. Ezra N, Tetteh B, Diament M, Jonas AJ, Dickson P: Hereditary multiple exostoses with spine involvement in a 4-year-old boy. *Am J Med Genet A* 2010; 152A: 1264-7.
2. Pei Y, Wang Y, Huang W, Hu B, Huang D, Zhou Y, Su P: Novel mutations of EXT1 and EXT2 genes among families and sporadic cases with multiple exostoses. *Genet Test Mol Biomarkers* 2010; 14: 865-72.
3. Pierz KA, Stieber JR, Kusumi K, Dormans JP: Hereditary multiple exostoses: one center's experience and review of etiology. *Clin Orthop Relat Res* 2002; 401: 49-59.
4. Gómez-Valencia L, Morales-Hernández A, Salomón-Cruz J, Bertolini-Díaz AJ, Cornelio-García RM, Toledo-Ocampo E: Exostosis múltiple hereditaria y síndrome de Down. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2005; 62: 356-61.
5. Zhao WQ, Song SJ, Wei Q, Qiao J: A new EXT2 mutation in a Chinese family with hereditary multiple exostoses. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2009; 26: 241-4.
6. Sansón-RíoFrío JA, Santiesteban N, Bahena RI, Villavicencio VV, Martínez-Said H, Padilla RA, Cuéllar HM: Differential diagnosis of multiple hereditary exostoses: presentation of a clinical case with secondary chondrosarcoma and literature review. *Acta Ortop Mex* 2009; 23: 376-82.
7. Roehl HH, Pacifici M: Shop talk: Sugars, bones and a disease called multiple hereditary exostoses. *Dev Dyn* 2010; 239: 1901-4.
8. Okada M, Nadanaka S, Shoji N, Tamura J, Kitagawa H: Biosynthesis of heparan sulfate in EXT1-deficient cells. *Biochem J* 2010; 428: 463-71.
9. Li Y, Wang D, Wang W, Wang J, Li H, Wang J, Wang X, Fu Q: Identification of four novel EXT1 and EXT2 mutations in five Chinese pedigrees with hereditary multiple exostoses. *Genet Test Mol Biomarkers* 2009; 13: 825-30.
10. Wuyts W, Van Hul W, De Boule K, Hendrickx J, Bakker E, Vanhonenacker F, et al: Mutations in the EXT1 and EXT2 genes in hereditary multiple exostoses. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 346-54.
11. Wuyts W, Van Hul W: Molecular basis of multiple exostoses: mutations in the EXT1 and EXT2 genes. *Hum Mutat* 2000; 15: 220-7.
12. Wen W, Zhang Y, Wang Y, Cao L, Wang S, Luo Y: A novel mutation in the EXT1 gene identified in a Han Chinese kindred with hereditary multiple exostosis. *Genet Test Mol Biomarkers* 2010; 14: 371-6.
13. Chen WC, Chi CH, Chuang CC, Jou IM: Three novel EXT1 and EXT2 gene mutations in Taiwanese patients with multiple exostoses. *J Formos Med Assoc* 2006; 105: 434-7.
14. Yao F, Wang Y, Liao S, Wang L, Wang T, Kang B: The EXT2 gene mutation in a family with hereditary multiple exostoses. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2010; 27: 92-5.
15. Ezra N, Tetteh B, Diament M, Jonas AJ, Dickson P: Hereditary multiple exostoses with spine involvement in a 4-year-old boy. *Am J Med Genet A* 2010; 152A: 1264-7.
16. Roach JW, Klatt JW, Faulkner ND: Involvement of the spine in patients with multiple hereditary exostoses. *J Bone Joint Surg Am* 2009; 91: 1942-8.
17. Patel A, Thacker MM: Cervical spinal canal compromise in a 14-year-old girl with hereditary multiple exostoses. *Pediatr Radiol* 2010; 40(Suppl 1): S158.
18. Lotfinia I, Vahedi P, Tubbs RS, Ghavame M, Meshkini A: Neurological manifestations, imaging characteristics, and surgical outcome of intraspinal osteochondroma. *J Neurosurg Spine* 2010; 12: 474-89.
19. Nistor C, Ciuche A, Davidescu M, Horvat T, Tudose A: A giant thoracoabdominal tumor-hereditary multiple exostoses. *Chirurgia (Bucur)* 2009; 104: 617-20.
20. Toumi S, Ghnaya H, Essid A, Braham A, Jerbi S, Mrad-Daly K, Laouani-Kechrid C: Hereditary multiple exostoses revealed by deep vein and arterial popliteal thrombosis. *Rev Med Interne* 2010; 31: e7-10.
21. Khan I, West CA Jr, Sangster GP, Heldmann M, Doucet L, Olmedo M: Multiple hereditary exostoses as a rare nonatherosclerotic etiology of chronic lower extremity ischemia. *J Vasc Surg* 2010; 51: 1003-5.
22. El-Fiky TA, Chow W, Li YH, To M: Hereditary multiple exostoses of the hip. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2009; 17: 161-5.
23. Pavić P, Vergles D, Sarlija M, Ajduk M, Cupurdija K: Pseudoaneurysm of the popliteal artery in a patient with multiple hereditary exostoses. *Ann Vasc Surg* 2011; 25: 268.e1-2.
24. Pata G, Nascimbeni R, Di Lorenzo D, Gervasi M, Villanacci V, Sallerni B: Hereditary multiple exostoses and juvenile colon carcinoma: A case with a common genetic background? *J Surg Oncol* 2009; 100: 520-2.
25. Casal D, Mavioso C, Mendes MM, Mouzinho MM: Hand involvement in Ollier Disease and Maffucci Syndrome: a case series. *Acta Reumatol Port* 2010; 35: 375-8.
26. Pansuriya TC, Oosting J, Krenács T, Taminiau AH, Verdegaal SH, Sangiorgi L, et al: Genome-wide analysis of Ollier disease: Is it all in the genes? *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 2.
27. Gupta N, Kabra M: Maffucci syndrome. *Indian Pediatr* 2007; 44: 149-50.
28. Ranger A, Szymczak A, Hammond RR, Zelcer S: Pediatric thalamic glioblastoma associated with Ollier disease (multiple enchondromatosis): a rare case of concurrence. *J Neurosurg Pediatr* 2009; 4: 363-7.
29. Walid MS, Troup EC: Cerebellar anaplastic astrocytoma in a teenager with Ollier Disease. *J Neurooncol* 2008; 89: 59-62.
30. Sendur OF, Turan Y, Odabasi BB, Berkit IK: A case of Ollier disease with non-small cell lung cancer and review of the literature. *Rheumatol Int* 2010; 30: 699-703.
31. Rietveld L, Nieboer TE, Kluivers KB, Schreuder HW, Bulten J, Masseur LF: First case of juvenile granulosa cell tumor in an adult with Ollier disease. *Int J Gynecol Pathol* 2009; 28: 464-7.
32. Leyva-Carmona M, Vázquez-López MA, Lendinez-Molinos F: Ovarian juvenile granulosa cell tumors in infants. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31: 304-6.
33. Ruivo J, Antunes JL: Maffucci syndrome associated with a pituitary adenoma and a probable brainstem tumor. *J Neurosurg* 2009; 110: 363-8.
34. Puech-Bret N, Bret J, Bennet A, Huyghe E, Mazerolles C, Zabraniecki L, Fournie B: Maffucci syndrome and adrenal cortex tumor. *Joint Bone Spine* 2009; 76: 56-8.
35. Lissa FC, Argente JS, Antunes GN, Basso F de O, Furtado J: Maffucci syndrome and soft tissue sarcoma: a case report. *Int Semin Surg Oncol* 2009; 6: 2.