Article published online: 2021-11-04

Metacondromatose: Uma doença confusa

Metachondromatosis: A Confusing Disease

Alejandro Blasco[1] Marta Salom[2] Francisco Giner[3] Emilio Baixauli[1] Francisco Baixauli[4]

[1] Membro Superior e Unidade Nervosa Periférica, Hospital Universitário Politécnico de La Fé, Valência, Espanha
[2] Ortopedia Pediátrica e Unidade de Trauma, Hospital Universitário Politécnico de La Fé, Valência, Espanha
[3] Patologia Anatômica, Hospital Universitário Politécnico de La Fé, Valência, Espanha
[4] Tumores Musculoesqueléticos e Unidade de Infecção Articular, Hospital Universitário Politécnico de La Fé, Valência, Espanha

Endereço para correspondência Alejandro Manuel Blasco González, MD, Upper limb and peripheral nerve unit, La Fe Polytechnic University Hospital, Fernando Abril Martorell, 106, Valencia, Spain (e-mail: ablasgon@gmail.com).

Rev Bras Ortop

Resumo

Metacondromatose é uma doença genética autossômica rara com penetração incompleta que envolve função anormal do gene *PTPN11*. A diferenciação entre tumores condrogênicos é um desafio para os ortopedistas. Relatamos um caso de uma menina de 5 anos com metacondromatose, doença que compartilha atributos com osteocondromas e encondromas. Encontramos múltiplas lesões semelhantes a osteocondromas com a característica atípica de guiar seu crescimento em direção à articulação vizinha (epífise) em vez de se afastar dela. Além disso, as lesões semelhantes a encondromas colunares eram claramente visíveis no raio distal direito, no colo uterino femoral proximal e nas cristas ilíacas. A paciente relatou que algum outro tumor tinha desaparecido ou reduzido com o tempo. Este caso foi debatido entre um grupo multidisciplinar de displasia esquelética. Os achados clínicos e radiográficos acima mencionados reforçam o diagnóstico hipotético da metacondromatose. O diagnóstico definitivo da metacondromatose é uma combinação de achados clínicos, radiográficos e histopatológicos. O diagnóstico diferencial entre encondromas, osteocondromas e metacondromatose é vital devido a diferenças na malignização e na história natural. Quando um paciente tem encondromas múltiplos e osteocondromas com regressão de algumas lesões e característica radiográfica atípica das lesões semelhantes ao osteocondroma apontando para a epífise, a metacondromatose, uma doença rara, deve ser considerada. Tratamento cirúrgico é reservado para lesões dolorosas. O risco de malignização é insignificante e conselhos genéticos devem ser dados por se tratar de uma doença autossômica dominante.

Palavras-chave

- exostose múltipla hereditária
- osteocondromas
- encondromas
- neoplasias ósseas/patologia
- criança

* *Estudo desenvolvido no Hospital Universitário Politécnico La Fe, Valência, Espanha.*

recebido
15 de Dezembro de 2020
aceito
08 de Julho de 2021

DOI https://doi.org/10.1055/s-0041-1736614.
ISSN 0102-3616.

© 2021. Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. All rights reserved.
This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

Thieme Revinter Publicações Ltda., Rua do Matoso 170, Rio de Janeiro, RJ, CEP 20270-135, Brazil

Abstract

Metachondromatosis is a rare autosomal dominant genetic disease with incomplete penetrance that involves abnormal function of the *PTPN11* gene. Differentiation between chondrogenic tumors is a challenge for orthopedists. We report a case of a 5 year-old girl with metachondromatosis, a disease that shares attributes with osteochondromas and enchondromas. We found multiple osteochondroma-like lesions with the atypical characteristic of guiding its growth toward the neighboring joint (epyphisis) instead of moving away from it. Furthermore, columnar enchondroma-like lesions were clearly visible in the right distal radius, in the proximal femoral cervix and in the iliac crests. The patient reported that some other tumor had disappeared or downsized with time. This case was debated between a multidisciplinary skeletal dysplasia group. The aforementioned clinical and radiographic findings reinforced the hypothetical diagnosis of metachondromatosis. Definitive diagnosis of metachondromatosis requires a combination of clinical, radiographical and histopathological findings. Differential diagnosis between enchondromas, osteochondromas and metachondromatosis is vital due to differences in malignization and natural history. When a patient has multiple enchondromas and osteochondromas with regression of some lesions and atypical radiographical characteristic of the osteochondroma-like lesions pointing toward the epiphysis, metachondromatosis, a rare disease, must be considered. Surgical treatment is reserved for painful lesions Risk of malignization is insignificant and genetic advice must be given due it is an autosomal dominant disease.

Keywords

- exostoses, multiple hereditary
- osteochondromas
- enchondromas
- bone neoplasms/ pathology
- child

Introdução

O osteocondroma é o tipo de tumor cartilaginoso benigno mais comum. Osteocondromas são tipicamente tumores metafiseais dos ossos longos (úmero proximal, tíbia e fêmur distal). Eles geralmente crescem como lesões pedunculadas ou séssil compostas de cortical e com tecido ósseo medular coberto por uma tampa cartilaginosa.[1]

O encondroma é o segundo tipo de tumor cartilaginoso benigno mais comum após o osteocondroma. Eles são comumente encontrados dentro da cavidade medular dos ossos do esqueleto apendicular (mais frequentes nas mãos do que nos pés, em particular nas falanges) e são caracterizados pela formação de cartilagem hialina madura na cavidade medular.[2]

A metacondromatose é uma doença genética autossômica rara com penetração incompleta que envolve função anormal do gene *PTPN11*.[1]

A diferenciação entre tumores condrogênicos é um desafio para os ortopedistas. Relatamos o caso de uma paciente com metacondromatose, doença que compartilha atributos com osteocondromas e encondromas.

Relato de Caso

Uma menina de 5 anos foi encaminhada para a Unidade de Ortopedia Pediátrica para avaliação de múltiplos osteocondromas. O exame físico revelou múltiplos tumores dolorosos compatíveis com osteocondromas na radiografia. Foi evidenciado prejuízo para flexão PIP e DIP do quarto dedo da mão direita, que se correlacionava com um osteocondroma de falange média. O histórico anterior de doenças hereditárias esqueléticas não pôde ser confirmado. A excisão cirúrgica foi realizada sem complicações.

No entanto, o exame anatomopatológico mostrou múltiplas peças ósseas e cartilaginosas compatíveis com a capa externa de um encondroma benigno. Oito meses depois, ela também foi operada de um osteocondroma crescente e doloroso no terceiro metacarpo esquerdo e no quarto metacarpo direito. Paradoxalmente, neste caso, o exame anatomopatológico mostrou uma lesão óssea de 2,3 × 2 cm coberta com uma capa lisa branco-perolada compatível com osteocondroma benigno (►**Fig. 1**).

A radiografia anterior foi examinada para descobrir uma razão para este paradoxo inesperado. O que encontramos foram múltiplas lesões semelhantes a osteocondroma com a característica atípica de guiar seu crescimento em direção à articulação vizinha (epífise) em vez de se afastar dela. Além disso, as lesões semelhantes a encondromas colunares eram claramente visíveis no raio distal direito, no colo uterino femoral proximal e nas cristas ilíacas (►**Figs. 2** e **3**). A paciente relatou que algum outro tumor tinha desaparecido ou reduzido com o tempo. Este caso foi debatido entre um grupo multidisciplinar de displasia esquelética. Os achados clínicos e radiográficos acima mencionados reforçam o diagnóstico hipotético da metacondromatose.

Após 8 anos de acompanhamento, ela tem 13 anos, e novas lesões no tornozelo direito, quadril e falange média do quarto dedo da mão esquerda cresceram enquanto outras regrediram. No entanto, ela é assintomática e vive uma vida normal.

 © 2021. Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. All rights reserved.

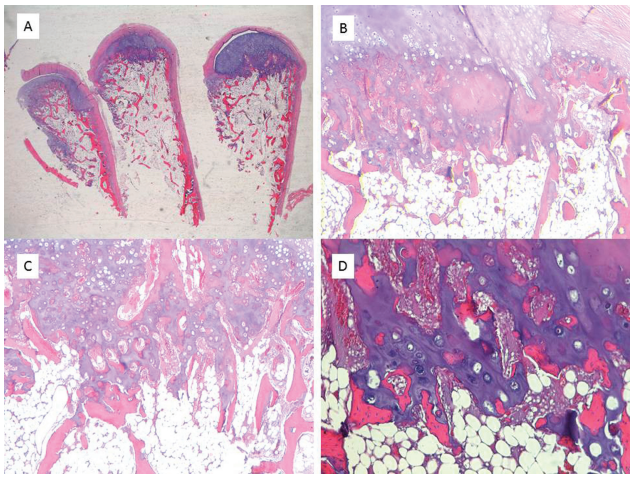


Fig. 1 Imagens de diferentes seções histológicas coloridas com hematoxilina-eosina. A) Amostra da lesão exostótica constituída por uma capa cartilaginosa com uma matriz osteoide central trabecular, 2,5X. B) A matriz condral apresenta características maduras com ossificação endocondral, 4X.C) Zona de transição entre o componente cartilaginoso periférico e osso trabecular semelhante a uma placa de crescimento ligeiramente desorganizada, 4X. D) Os condrócitos são dispostos em grupos isogênicos, maiores na porção central, sem atipia ou mitoses atípicas, 10X.

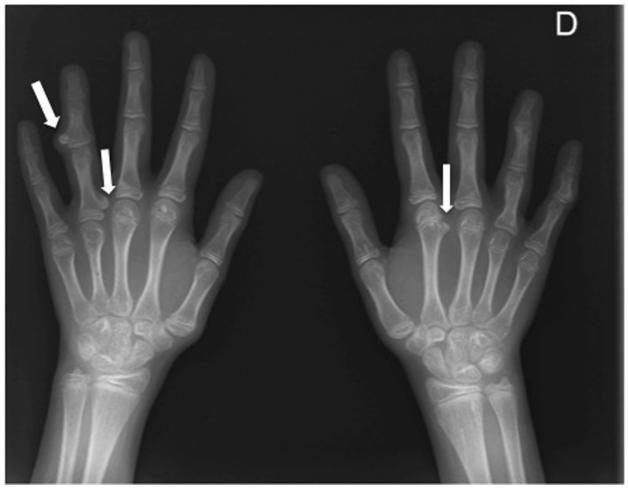


Fig. 2 Visão anteroposterior de ambas as mãos mostrando múltiplas lesões semelhantes a osteocondroma com a característica atípica de guiar seu crescimento em direção à articulação vizinha (epífise) em vez de se afastar dela.

Discussão

A metacondromatose combina múltiplas exostoses metafisárias justas, encondromas metafisários, calcificações periarticulares e frequentes alterações unilaterais ou bilaterais tipo Legg-Calvé-Perthes na cabeça femoral semelhantes a osteonecrose.[3–5]

Classificação: a metacondromatose é um subtipo de encondromatose sem comprometimento espinhal, transmissão autossômica dominante e lesões semelhantes a osteocondromas.[6]

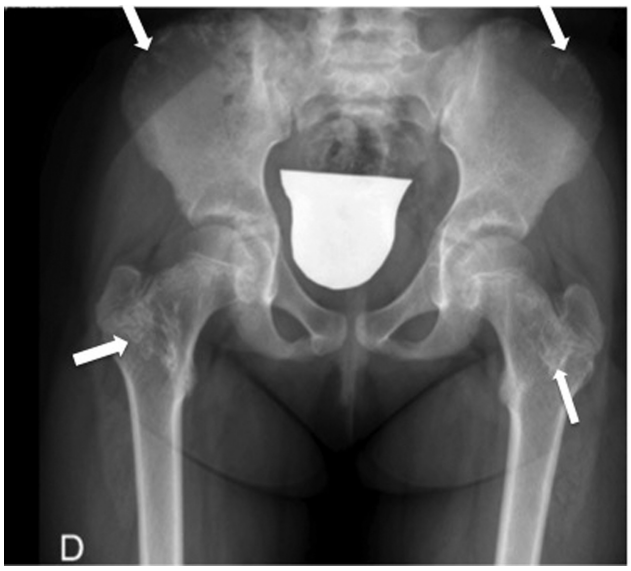


Fig. 3 Visão anteroposterior da pelve. Na metacondromatose, os encondromas se distribuem principalmente em torno da crista ilíaca e regiões metafisárias dos ossos longos.

Etiologia: metacondromatoses estão relacionadas com anormalidades genéticas. Fisher et al. encontraram 31 casos publicados.[1] A mutação do gene *PTPN11* (proteína tirosina fosfatase não-receptor tipo 11) e a falta de produção da fosfatase tirosina SHP2 estão relacionadas com a patogênese da metacondromatose, assim como de outras doenças do desenvolvimento (síndrome de Noonan, síndrome de Noonan com múltiplas lentiginas) e doenças malignas (leucemia mielomonocítica juvenil).[7] A mutação do gene *PTPN11* é herdada em um padrão autossômico dominante com penetração incompleta e os pais devem ser avisados disso. Ao contrário da encondromatose, a mutação EXT-1 e EXT-2 (proteína exostosina) não é observada na metacondromatose. [1,7]

O diagnóstico definitivo da metacondromatose é uma combinação de achados clínicos, radiográficos e histopatológicos (►**Tabela 1**).

Achados clínicos: a combinação de encondromas múltiplos e osteocondromas levanta a suspeita de metacondromatose.[3,4] A metacondromatose tem lesões semelhantes a osteocondromas caracteristicamente epifisárias que podem regredir espontaneamente, em contraste com os osteocondromas convencionais.[3,4]

Achados radiográficos: na metacondromatose, os encondromas se distribuem principalmente ao redor da cresta ilíaca e regiões metafisárias dos ossos longos (►**Fig. 3**). Em contraste, as lesões semelhantes a osteocondromas são distribuídas principalmente nas mãos e nos pés (►**Fig. 2**).[6] No nosso caso, vimos que essas lesões podem ser distribuídas tanto no esqueleto axial (pélvis, coluna, escápula, quadril) quanto no esqueleto apendicular (mãos e pés). As mãos foram as mais afetadas no nosso caso, em concordância com Fisher et al.[1] A metacondromatose não está relacionada com o encurtamento e a deformidade dos ossos longos, uma característica comum da exostose múltipla hereditária.[4]

 © 2021. Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. All rights reserved.

Tabela 1 Diagnóstico diferencial entre encondromas, osteocondromas e metacondromatose

	Encondromas	Osteocondromas	Metacondromatose
Frequência	10% de todos os tumores ósseos benignos.[8] A prevalência da doença de Ollier 1/100.000[1]	20–50% de todos os tumores ósseos benignos e 10–15% de todos os tumores ósseos[7] Estima-se que a prevalência de osteocondromas múltiplos seja de 2/100.000[1]	$<$ 1/100.000.000, $<$ 30 casos descritos[2]
Localização	Frequentemente encontrados nas mãos mais do que nos ossos do pé e tornozelo; em particular nas falanges[1]	Úmero proximal, tíbia e fêmur distal[1]	Lesões semelhantes a encondroma: Regiões metafisárias dos ossos longos e crista ilíaca Lesões semelhantes a osteocondroma: são distribuídas principalmente nas mãos e nos pés[6]
Genética	Não segue um padrão de transmissão mendeliano claro	HMO é um traço autossômico dominante herdado[7] Mutação EXT-1 e EXT-2 (proteína exostosina; transmembrana glicosiltransferase de retículo endoplasmático necessário para a síntese de sulfato heparan e crescimento fiseal)	Mutação genética *PTPN11* dominante autossômica, falta de fosfatase tirosina SHP2
Radiologia	Formação de cartilagem hialina na medula de um osso[2] Lesões líticas bem definidas, expansivas e com diferentes graus de calcificações pontilhadas ou pontuadas. Nas regiões diafisárias ou metafisárias-diafisárias do osso[1]	Cartilagem pedunculada ou caroços sésseis fora da região metafisária dos ossos longos[2]	Lesões semelhantes a osteocondroma de ponta epifisária combinadas com lesões calcificadas semelhantes a encondroma (►**Figs. 1** e **2**). Podem regredir espontaneamente[3]
Exame anatomopatológico	Na inspeção visual bruta, um encondroma aparecerá como uma cartilagem de hialina azulada, semitranslúcida, com um arranjo claramente lobular. Estes lóbulos variam de alguns milímetros a alguns centímetros de diâmetro. Citologicamente, um encondroma aparecerá como pequenos condrócitos que estão nos espaços lacunares, com um núcleo pequeno, redondo, regular e sem atipia significativa. Nenhuma mitose será vista. Células binucleadas ocasionais serão vistas. Alguns encondromas podem conter focos de ossificação dentro desta cartilagem[1]	Lesão óssea coberta com uma capa lisa branco-perolada	42% como osteocondromas, 33% como encondromas, 17% combinados[1]
História natural	Novas lesões não aparecem após a maturação esquelética	Novas lesões não aparecem após a maturação esquelética	Novas lesões não aparecem após a maturação esquelética
Malignização	5% em encondromas solitários, $>$ 20% encondromatose múltipla[1]	Entre 0,4% e 2% em pacientes com osteocondroma solitário e entre 1 e 4% em pacientes com HMO[7]	Nenhuma malignização

 © 2021. Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. All rights reserved.

Assim como na osteocondromatose e na encondromatose, novas lesões não aparecem após a maturação esquelética. [1]

Achados histopatológicos: o exame histopatológico relatou, primeiro, peças ósseas e cartilaginosas múltiplas compatíveis com a capa externa de um encondroma benigno e, depois, uma lesão óssea coberta com uma capa lisa branco-perolada compatível com osteocondroma benigno (►**Fig. 1**). No entanto, o tamanho e a localização da amostra podem determinar um diagnóstico diferente do patologista, pois são difíceis de diferenciar. A análise histopatológica descrita por nossos patologistas é comparável a outras publicadas.[1] Após revisão da literatura atual sobre metacondromatose, Fisher et al. descobriram que foram estudadas 12 biópsias; 42% (5/12) das biópsias foram diagnosticadas como osteocondromas, 33% (4/12) como encondromas e 17% (3/12) apresentaram biópsias múltiplas, algumas diagnosticadas como osteocondromas, enquanto algumas como encondromas, assim como o nosso caso.[1]

Tratamento

O tratamento conservador é o tratamento de escolha devido ao potencial regressivo e à quase ausência de malignização.[2,5] A metacondromatose é uma doença autossômica dominante, por isso devem ser dados conselhos genéticos aos pacientes. Recomendamos o monitoramento periódico das lesões.

O tratamento cirúrgico é reservado para lesões dolorosas: compressão neurovascular (ou sejam equinus secundário à compressão do nervus fibularis communis na cabeça peroneal) e necrose avascular da cabeça femoral.[1,4,5]

O diagnóstico diferencial entre encondromas, osteocondromas e metacondromatose é vital devido a diferenças na malignização e na história natural. Quando um paciente tem encondromas múltiplos e osteocondromas com regressão de algumas lesões e característica radiográfica atípica das lesões semelhantes ao osteocondroma apontando para a epífise, a metacondromatose, uma doença rara, deve ser considerada. O risco de malignização é insignificante e conselhos genéticos devem ser dados devido à doença autossômica dominante.

Divulgação Financeira
Sem apoio financeiro.

Conflito de Interesses
Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Referências

1 Fisher TJ, Williams N, Morris L, Cundy PJ. Metachondromatosis: more than just multiple osteochondromas. J Child Orthop 2013;7(06):455–464
2 McFarlane J, Knight T, Sinha A, Cole T, Kiely N, Freeman R. Exostoses, enchondromatosis and metachondromatosis; diagnosis and management. Acta Orthop Belg 2016;82(01):102–105
3 Wittram C, Carty H. Metachondromatosis. Pediatr Radiol 1995;25(Suppl 1):S138–S139
4 Wenger DR, Birch J, Rathjen K, Tobin R, Billman G. Metachondromatosis and avascular necrosis of the femoral head: a radiographic and histologic correlation. J Pediatr Orthop 1991;11(03):294–300
5 Mavrogenis AF, Skarpidi E, Papakonstantinou O, Papagelopoulos PJ. Chondrosarcoma in metachondromatosis: a case report. J Bone Joint Surg Am 2010;92(06):1507–1513
6 Pansuriya TC, Kroon HM, Bovée JV. Enchondromatosis: insights on the different subtypes. Int J Clin Exp Pathol 2010;3(06):557–569
7 Bowen ME, Boyden ED, Holm IA, et al. Loss-of-function mutations in PTPN11 cause metachondromatosis, but not Ollier disease or Maffucci syndrome. PLoS Genet 2011;7(04):e1002050
8 Chun KA, Stephanie S, Choi JY, Nam JH, Suh JS. Enchondroma of the Foot. J Foot Ankle Surg 2015;54(05):836–839

 © 2021. Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. All rights reserved.