

EXOSTOSE MÚLTIPLA HEREDITÁRIA: UMA REVISÃO DE LITERATURA SOBRE OS ASPECTOS CLÍNICOS, GENÉTICOS E COMPLICAÇÕES

Rebeca Braga Ponte Mendes¹; Renato Jesus de Oliveira²; João Victor Ferreira da Silva³;
Sara de Oliveira Nobre⁴; Ruanne Russelakis Oliveira Alves⁵; Luana Lacerda Balcevicz⁶;
Anne Maria Arcanjo Batista⁷; Lucas da Silva Pinccitare⁸; Lucas de Oliveira Azevedo⁹;
Estela Brito de Souza¹⁰; Eduarda Ribeiro Ventura¹¹

rebecabpm@hotmail.com

Área Temática: Temas livres em Medicina

RESUMO

Introdução: A Exostose Múltipla Hereditária (EMH) é uma desordem musculoesquelética de herança autossômica dominante caracterizada pela formação de múltiplos osteocondromas benignos que se desenvolvem nas superfícies ósseas. **Objetivo:** Analisar as bases patogênicas, repercussões clínicas e complicações da EMH com base na literatura selecionada. **Metodologia:** Estudo de natureza qualitativa, do tipo revisão integrativa da literatura, pautado na análise e síntese de artigos médicos, revisões clínicas e relatos de casos ortopédicos e oncológicos relacionados à doença. **Resultados e Discussão:** A patogênese da EMH envolve mutações nos genes EXT1 e EXT2, resultando em deficiência na síntese de sulfato de heparana e desregulação das vias de sinalização de crescimento. Clinicamente, as massas ósseas provocam deformidades esqueléticas progressivas, assimetria de membros e restrição de mobilidade articular, cursando frequentemente com dor crônica. Complicações graves incluem compressões neurovasculares e estenose do canal vertebral, sendo a complicação mais crítica a transformação sarcomatosa para condrossarcoma secundário em pacientes adultos, identificada pelo aumento agudo da massa e dor persistente. O diagnóstico apoia-se em exames radiográficos, tomografia e ressonância magnética, essenciais para mensurar a espessura da capa de cartilagem. **Conclusão:** Dada a ausência de tratamentos medicamentosos modificadores da doença, o diagnóstico precoce e o monitoramento contínuo por imagem são indispensáveis para mitigar deformidades e rastrear precocemente sinais de malignização.

Palavras-chave: Osteocondromatose; Exostose Múltipla Hereditária; Condrossarcoma.

1 INTRODUÇÃO

A Exostose Múltipla Hereditária (EMH), historicamente conhecida como aclasia diafisária, representa uma das anomalias do desenvolvimento esquelético mais prevalentes na prática médica, acometendo cerca de 1 a cada 50.000 indivíduos (EL-HUSNY, 2019). Transmitida por um padrão genético autossômico dominante com

elevada penetrância, a condição determina o surgimento de múltiplas massas ósseas exofíticas benignas — denominadas osteocondromas ou exostoses (JURIK, 2020). Estes tumores originam-se adjacentes às placas de crescimento epifisárias, exibindo uma estrutura óssea cortical e medular que se integra perfeitamente ao osso nativo, sendo revestidos externamente por uma fina capa de cartilagem hialina (PACIFICI, 2017).

Sob a perspectiva molecular, a patogênese da doença fundamenta-se em mutações inativantes nos genes supressores tumorais EXT1 e EXT2, os quais codificam enzimas glicosiltransferases responsáveis pela polimerização do sulfato de heparana (SH) no complexo de Golgi. A perda de função de um dos alelos provoca uma redução de aproximadamente 50% nos níveis sistêmicos de SH, mas a formação das exostoses exige um segundo evento mutacional local, mimetizando o modelo clássico de tumorigênese de Knudson. Essa drástica redução focal de SH nas células progenitoras do pericôndrio desregula cascatas de sinalização molecular cruciais, inibindo vias repressoras como a do fator de crescimento de fibroblastos (FGF) e exacerbando caminhos pró-condrogênicos conduzidos pela proteína morfogenética óssea (BMP). Como resultado, ocorre uma condrogênese ectópica que impulsiona o crescimento ordenado e progressivo do tumor (PACIFICI, 2017).

As manifestações clínicas emergem predominantemente ao longo da primeira infância e progridem em simetria durante toda a fase de maturação esquelética, cessando o seu crescimento fisiológico após o fechamento definitivo das epífises na puberdade (MIRANDA, 2012). O presente resumo expandido tem como objetivo realizar uma revisão aprofundada e fluida sobre os impactos estruturais da EMH, os métodos diagnósticos disponíveis e as suas complicações mais severas, baseando-se estritamente nas evidências documentadas na literatura selecionada.

2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de natureza qualitativa, do tipo revisão integrativa da literatura, desenvolvido com o objetivo de reunir, analisar e sintetizar as evidências científicas disponíveis acerca da Exostose Múltipla Hereditária (EMH), com enfoque na aplicabilidade clínica do diagnóstico por imagem, nas manifestações clínicas esqueléticas e no risco de transformação maligna para condrossarcoma secundário.

O estudo foi realizado por meio de pesquisa bibliográfica, conduzida em ambiente virtual, a partir da consulta a bases de dados nacionais e internacionais que indexam produções científicas na área da saúde. As bases de dados e repositórios consultados

concentraram relevante produção científica em língua portuguesa e inglesa, sendo selecionados por sua ampla utilização e confiabilidade em estudos da área da saúde.

A busca dos artigos foi realizada considerando o recorte temporal de publicações de 2016 a 2026, compreendendo estudos que abordassem a exostose múltipla hereditária, a osteocondromatose múltipla e os processos de degeneração sarcomatosa. Para a estratégia de busca, foram utilizados descritores controlados e não controlados, combinados por meio de operadores booleanos, conforme segue: “exostose múltipla hereditária” AND “condrossarcoma”; “osteocondromatose múltipla” AND “diagnóstico por imagem”; “osteochondroma” AND “malignant transformation”. Os operadores AND e OR foram empregados para ampliar ou restringir os resultados, de acordo com a especificidade da busca.

Os critérios de inclusão adotados foram: artigos científicos publicados em língua portuguesa e inglesa; disponíveis na íntegra; que abordassem diretamente a fisiopatologia molecular, manifestações ortopédicas ou complicações oncológicas da EMH; publicados dentro do recorte temporal estabelecido; e que apresentassem desfechos clínicos, relatos epidemiológicos ou condutas cirúrgicas relevantes. Foram considerados relatos de caso, séries de casos, estudos observacionais e revisões de literatura. Como critérios de exclusão, foram definidos: artigos duplicados nas bases de dados; trabalhos que não abordassem diretamente a EMH ou a osteocondromatose; publicações sem acesso ao texto completo; e estudos que não apresentassem informações pertinentes ou metodologicamente fundamentadas para os objetivos desta revisão.

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, os artigos selecionados compuseram a amostra do estudo. A análise dos estudos foi realizada de forma descritiva e interpretativa, sem tratamento estatístico quantitativo, considerando a natureza qualitativa da revisão integrativa e o delineamento metodológico dos estudos incluídos. As informações extraídas foram organizadas em categorias temáticas relacionadas às manifestações esqueléticas e psicossociais da técnica, às complicações compressivas axiais e periféricas e aos critérios de rastreamento de malignização, permitindo a síntese dos resultados e sua discussão à luz da literatura científica.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A EMH caracteriza-se por uma marcante heterogeneidade fenotípica, manifestando-se com severidades clínicas variadas mesmo entre indivíduos consanguíneos que partilham o mesmo defeito genético germinativo (PACIFICI, 2017).

Estima-se que mais de 75% dos pacientes desenvolvam deformidades ósseas significativas ao longo da infância, as quais comprometem as cinturas escapular e pélvica, o comprimento funcional dos membros e o alinhamento da coluna esquelética. Dentre as alterações mais típicas do esqueleto apendicular, destaca-se o encurtamento desproporcional da ulna em relação ao rádio, induzindo um arqueamento progressivo do antebraço e desvio ulnar do punho, deformidade conhecida clinicamente como síndrome de Bessel-Hagen (MIRANDA, 2012).

Nos membros inferiores, o desenvolvimento de osteocondromas na vizinhança do pequeno trocanter altera o vetor de forças do quadril, resultando em coxa valga. Da mesma forma, o acometimento do fêmur distal e da tíbia proximal induz desvios angulares como o *genu valgum*. Essas alterações arquitetônicas modificam os eixos de carga biomecânica sobre as superfícies articulares, impondo um estresse mecânico assimétrico crônico que predispõe os pacientes ao surgimento precoce de osteoartrite degenerativa e dor articular limitante na vida adulta jovem (JURIK, 2020), reverberando profundamente no cotidiano dos pacientes. Estudos epidemiológicos indicam que indivíduos acometidos apresentam escores de qualidade de vida inferiores aos grupos de controle em múltiplos domínios de saúde física e funcional. Na infância, as restrições mecânicas reduzem a capacidade de engajamento em atividades lúdicas e desportivas, gerando barreiras na socialização e dificuldades de adaptação no ambiente escolar. Em adultos, a presença de dor crônica persistente — decorrente do atrito contínuo das massas ósseas contra estruturas musculares e ligamentares adjacentes — constitui o fator de maior impacto negativo na capacidade laboral e na execução de atividades básicas diárias (PACIFICI, 2017).

À medida que as exostoses aumentam de volume, a sua proximidade com estruturas moles vizinhas deflagra uma série de intercorrências mecânicas (SANTANA, 2021), sendo frequente a eclosão de processos inflamatórios secundários, como a formação de bursites reacionais crônicas sobre a capa de cartilagem do tumor, além de tendinites por atrito, síndromes de encarceramento muscular e compressões dolorosas de feixes nervosos periféricos e vasos sanguíneos (JURIK, 2020).

No entanto, as complicações que envolvem o esqueleto axial e o canal vertebral revestem-se de máxima gravidade clínica (FREITAS, 2023). Embora o acometimento da coluna seja menos comum, a progressão intraóssea de osteocondromas voltados para a face intracanal das vértebras cervicais e torácicas pode estreitar o espaço epidural, resultando em estenose espinhal (JURIK, 2020). Essa evolução neurológica dramática foi

bem evidenciada no caso clínico de uma paciente de 15 anos com histórico de cirurgia prévia para ressecção de osteocondroma no úmero, que evoluiu com paraparesia progressiva, perda de sensibilidade tátil com nível sensitivo em T9-T10 e hiperreflexia patelar bilateral. As investigações complementares por tomografia computadorizada e ressonância magnética torácica identificaram um volumoso osteocondroma localizado na porção anterior esquerda do corpo vertebral de T2, que se estendia para o espaço foraminal e epidural, gerando compressão medular direta e mielopatia. A intervenção neurocirúrgica de urgência para ressecção tumoral permitiu a descompressão total do saco tecal e propiciou a remissão completa dos sintomas neurológicos, reforçando a urgência do rastreamento axial precoce diante de sintomas de compressão radicular ou medular (FREITAS, 2023).

A abordagem diagnóstica inicial da EMH alicerça-se fundamentalmente na avaliação ectoscópica associada ao estudo radiográfico convencional (SANTANA, 2021). Radiologicamente, os osteocondromas configuram-se como proeminências ósseas sésseis ou pedunculadas que emergem do córtex metafísário, caracterizadas por crescerem em direção oposta à articulação adjacente. O achado radiográfico definitivo e patognomônico da lesão repousa na demonstração clara da continuidade da cortical e da medula óssea do tumor com as estruturas homólogas do osso hospedeiro (MIRANDA, 2012). Em regiões de maior complexidade tridimensional, como a cintura pélvica, o gradil costal e a coluna vertebral, o emprego de modalidades avançadas torna-se obrigatório (JURIK, 2020). A tomografia computadorizada destaca-se por demonstrar minuciosamente os limites corticais e as pontes ósseas em sítios anatômicos sobrepostos (FREITAS, 2023). Por sua vez, a ressonância magnética consagrou-se como o padrão-ouro no monitoramento da EMH, pois oferece uma excelente resolução de partes moles para avaliar inflamações e permite mensurar com precisão a espessura da capa cartilaginosa exofítica, um dado indispensável na estratificação do risco de malignização (EL-HUSNY, 2019).

No tocante ao diagnóstico diferencial, o quadro clínico multifocal da EMH deve ser distinguido do osteocondroma solitário isolado, da displasia epifisária hemimélica e de desordens genéticas raras como a síndrome de Langer-Giedion e a metachondromatose. Esta última, embora curse com múltiplos osteocondromas e encondromas, diferencia-se da EMH pelo envolvimento característico de pequenas articulações das mãos e pés e pela tendência de regressão espontânea das lesões após o término da maturação do esqueleto (JURIK, 2020).

A transformação maligna de uma exostose benigna preexistente para condrossarcoma secundário figura como a intercorrência oncológica de maior gravidade no prognóstico a longo prazo da EMH, manifestando-se predominantemente na idade adulta (JURIK, 2020). A incidência real dessa degeneração maligna é objeto de debate, variando de menos de 4% a 5% em amplos estudos populacionais, a índices substancialmente maiores, situados entre 11% e 25%, em centros oncológicos ortopédicos de alta complexidade (SANTANA, 2021). Os principais locais de transformação sarcomatosa situam-se nos ossos centrais do esqueleto, como a pelve, escápula, fêmur proximal e úmero (JURIK, 2020).

Clinicamente, os principais sinais que alertam para a possibilidade de malignização compreendem o reinício abrupto e inexplicável do crescimento de uma lesão após o término da maturação óssea, o surgimento de dor local de início recente e refratária, e a expansão volumétrica acelerada da massa tumoral (MIRANDA, 2012). Radiologicamente, a transição para a malignidade é marcada pelo aparecimento de bordas mal definidas e irregulares na exostose, áreas focais de lise óssea na matriz medular, destruição do córtex adjacente e desenvolvimento de massas lobuladas de tecidos moles contendo calcificações puntiformes dispersas. À avaliação por ressonância magnética, o espessamento da capa cartilaginosa acima do limite de 2 centímetros em indivíduos adultos constitui o indicador objetivo mais fidedigno de transformação sarcomatosa (JURIK, 2020). Essa evolução clínica crítica foi documentada no relato de caso de um homem de 41 anos com diagnóstico de EMH que buscou atendimento médico devido ao surgimento recente, há 5 meses, de uma tumoração dolorosa e de crescimento rápido no quadril direito, associada a sinais flogísticos locais. O estudo tomográfico detalhado confirmou a presença de uma lesão destrutiva infiltrativa e a biópsia anatomopatológica subsequente selou o diagnóstico de condrossarcoma secundário, evidenciando o papel determinante do exame histopatológico na elucidação de massas tumorais complexas e avançadas (SANTANA, 2021).

Até o momento, a ciência médica não desenvolveu nenhuma intervenção farmacológica ou sistêmica capaz de modular, lentificar ou reverter a história natural da EMH. Dessa forma, pacientes cujas lesões permanecem completamente assintomáticas e estáveis nos exames radiológicos seriados devem ser conduzidos sob uma estratégia de observação expectante e acompanhamento clínico contínuo (JURIK, 2020). A indicação para a abordagem cirúrgica eletiva convencional fica restrita aos cenários em que os osteocondromas provocam dor persistente e intratável, impõem bloqueios mecânicos ao

arco de movimento articular, causam deformidades estéticas inaceitáveis, comprimem nervos ou vasos sanguíneos relevantes ou manifestam critérios radiológicos suspeitos de malignização (MIRANDA, 2012). A ressecção cirúrgica exige a remoção radical da massa exofítica em bloco, englobando a totalidade de sua capa cartilaginosa, o periósteo sobrejacente e a base do pedículo ósseo nativo, técnica mandatória para reduzir as taxas de recidiva local, as quais flutuam ao redor de 5% e podem emergir tardiamente até 14 anos após o procedimento (SANTANA, 2021).

Na população infantil e adolescente, o manejo das deformidades angulares severas e das discrepâncias de comprimento de membros envolve procedimentos ortopédicos reconstrutivos complexos, como osteotomias corretivas, fixação externa para alongamentos ósseos progressivos e epifisiodeses temporárias ou definitivas para guiar o crescimento físico remanescente (JURIK, 2020). Por fim, nos cenários onde a transformação para condrossarcoma secundário é confirmada, institui-se o tratamento cirúrgico de ressecção oncológica ampla com margens livres de segurança, conduta imperativa para otimizar o controle local da doença, mitigar metástases e estender a sobrevida global do paciente (LOPES, 2022).

4 CONCLUSÃO

A Exostose Múltipla Hereditária configura-se como uma afecção musculoesquelética sistêmica crônica que impõe severas repercussões físicas, funcionais e biopsicossociais aos seus portadores desde as fases precoces do desenvolvimento infantil (PACIFICI, 2017). A correta suspeição diagnóstica apoia-se em um exame ectoscópico detalhado e na correlação precisa com o mapeamento radiológico sistemático, reservando exames histológicos para cenários de apresentações tumorais complexas ou atípicas (SANTANA, 2021).

Visto que as lesões possuem o potencial de acometer o esqueleto axial — desencadeando mielopatias compressivas graves — e carregam um risco concreto de transformação oncológica para condrossarcoma na idade adulta, estabelece-se como mandatória a instituição de um protocolo de vigilância radiológica longitudinal ao longo de toda a vida do paciente (FREITAS, 2023; JURIK, 2020). Esta vigilância continuada assegura intervenções ortopédicas e oncológicas nos momentos cirúrgicos oportunos, minimizando o impacto de morbididades estruturais e melhorando de forma substancial o prognóstico e a sobrevida a longo prazo dos indivíduos afetados (SANTANA, 2021).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

EL-HUSNY, Antonette Souto et al. Osteocondromatose Múltipla Hereditária: relato de um caso clínico familiar. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**. Ano, v. 4, p. 24-29.

FREITAS, Leonardo Furtado et al. Hereditary multiple exostoses with spinal canal involvement. **MEDICINA (Buenos Aires)**, v. 83, p. 493, 2023.

JURIK, Anne Grethe. Multiple hereditary exostoses and enchondromatosis. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, v. 34, n. 3, p. 101505, 2020.

LOPES, Alessandra Andrade et al. Exostoses múltiplas hereditárias com transformação maligna Exostoses malignos hereditários com transformação. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n. 5, p. 18726-18735, 2022.

MIRANDA, Aryádine Allinne Machado et al. Exostose múltipla. **ACTA REUMATOL PORT**, v. 37, p. 97-98, 2012.

PACIFICI, Maurizio. Hereditary multiple exostoses: new insights into pathogenesis, clinical complications, and potential treatments. **Current osteoporosis reports**, v. 15, n. 3, p. 142-152, 2017.

RODRIGUES, Fábio Lucas et al. Alongamento da ulna associado à reconstrução ligamentar da membrana interóssea na exostose cartilaginosa múltipla. **Técnicas em Ortopedia**, v. 16, n. 4, p. 2-7, 2016.

SANTANA, Ana Carolina Franco et al. Exostose múltipla hereditária com transformação maligna: Relato de caso. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 5, p. 21917-21923, 2021.