

# Το Χονδροσάρκωμα ως Κακοήθης Επιπλοκή στην Κληρονομική Νοσο των Πολλαπλών Εξο- στώσεων

## Μία ενδιαφέρουσα περίπτωση και βιβλιογραφική ανασκόπηση

Α. Π. Τσαματρόπουλος, Χ. Θέος, Δ. Τσατσούλης,  
Θ. Μουραφέτης, Ε. Παλατζά, Ι. Θεοδωράκης, Λ. Μολιώτης, Α. Γεωργιάδης,  
Δ. Χαλάτσης, Π. Αντωνακόπουλος και Ε. Θωμάς

Η νόσος των πολλαπλών εξοστώσεων είναι μια σχετι-  
κά σπάνια σκελετική διαταραχή, που κληρονομείται με τον  
αυτοσωμικό επικρατούντα τύπο, στην οποία εμφανίζονται  
εξοστώσεις που καλύπτονται από χόνδρο στις περιοχές  
που αναπτύσσονται τα οστά. Ορμώνται από τις μεταφύσεις  
και εξαπλώνονται προς την διάφυση κατά την περίοδο  
ανάπτυξης και προκαλούν παραμορφώσεις στα οστά και  
τις αρθρώσεις. Αυξάνονται σε μέγεθος και αριθμό κατά τη  
διάρκεια της σκελετικής ανάπτυξης, ενώ παρουσιάζουν  
ύφεση μετά την εφηβεία. Οι άνδρες προσβάλλονται συ-  
χνότερα από ότι οι γυναίκες. Η συχνότητα εμφάνισης εί-  
ναι μια περίπτωση κάθε 50.000 άτομα<sup>4</sup>. Στο 10% των  
ασθενών μπορεί να μην υπάρχει διαγνωσμένο κληρονομι-  
κό ιστορικό. Η διάγνωση τίθεται συνήθως μέχρι το 12  
έτος με μέσο όρο το 3ο έτος της ηλικίας<sup>9</sup>.

Τα οστεοχονδρώματα εμφανίζονται στο 90% στο κάτω  
και άνω τριτημόριο της κνήμης, στο άνω τριτημόριο του  
μηριαίου και του βραχιονίου, όπως επίσης και στις λαγό-  
νιες ακρολοφίες, την ωμοπλάτη και τις πλευρές.

Παρά την πληθώρα των ακτινολογικών ευρημάτων<sup>11</sup>  
που προκαλούν οι διάφορες εντοπίσεις των εξοστώσεων,  
ένα μικρό μόνο ποσοστό των ασθενών εμφανίζουν και συ-  
μπτωματολογία από τις βλάβες.

Τουλάχιστον μια συμπτωματική βλάβη εμφανίζεται στο  
75% των ασθενών, ενώ το 50% των περιπτώσεων εμφα-  
νίζουν παραμόρφωση του αντιβραχίου<sup>3</sup>, 45% παραμόρφωση  
της ποδοκνημικής και 20% παραμόρφωση του γόνατος.  
Άλλα κλινικά προβλήματα μπορεί να είναι κατάγματα και  
πίεση από εξοστώσεις των παρακείμενων ιστών (αγγειακά  
και νευρολογικά προβλήματα). Το 40% των ασθενών  
έχουν χαμηλό ύψος<sup>4</sup> και πολλοί από αυτούς εμφανίζουν  
ανισοσκελία που μπορεί να απαιτήσει επανορθωτικές  
επεμβάσεις.

Στο αντιβράχιο το κύριο πρόβλημα είναι η **βράχυνση  
της ωλένης**, που εμφανίζεται σε 50% των ασθενών αυτών  
και έχει σαν αποτέλεσμα την τοξοειδή παραμόρφωση της  
κερκίδας<sup>4</sup>, την ωλένια απόκλιση του καρπού και το εξάρ-  
θρημα της κεφαλής της κερκίδας που μπορεί να οδηγήσει  
σε απώλεια πρηγισμού<sup>9</sup>. Συνιστάται προσεκτική αντιμετώ-  
πιση των εξοστώσεων στο αντιβράχιο (αν και οι περισσό-  
τεροι ασθενείς δεν χρειάζονται ιδιαίτερη αντιμετώπιση),  
καθώς η εξαίρεση εξοστώσεων στην περιοχή μπορεί να δώ-  
σει απρόβλεπτα αποτελέσματα. Η κεφαλή της κερκίδας  
δεν πρέπει να αφαιρείται ποτέ σε ασθενείς που ευρίσκο-  
νται σε φάση σκελετικής ανάπτυξης. Η επιφυσιοδότηση μπο-  
ρεί να εμποδίσει την ωλένια απόκλιση του καρπού και να

### Πίνακας 1

#### Εντόπιση των εξοστώσεων

- ωμοπλάτη: 40%
- εγγύς βραχιόνιο: 50%
- πλευρά: 40%
- περιφερικό τμήμα της κερκίδας: 30%
- περιφερικό τμήμα της ωλένης: 30%
- χέρι: 20-30%
- λαγόνιο: 15%
- μεσότητα του μηριαίου: 30%
- περιφερικό τμήμα του μηριαίου: 70%
- εγγύς τμήμα της κνήμης: 70%
- εγγύς τμήμα της περόνης: 30%
- περιφερικά άκρα της κνήμης και της περόνης: 20-25%
- πόδι: 10-15%

βελτιώσει τις κινήσεις πρηνισμού - υπτιασμού.

Όσον αφορά το κάτω άκρο, στο 50% των ασθενών η ανισοσκελία που μπορεί να προκαλέσουν οι εξοστώσεις, καθιστά αναγκαίες τις επανορθωτικές επεμβάσεις. Η ύπαρξη μιας μεγάλης εξόστωσης στην περόνη μπορεί να οδηγήσει σε βλαισό γόνατο<sup>4</sup>. Λόγω των εξοστώσεων μπορεί να εμφανιστεί παραμόρφωση βλαισότητας και διάσταση της ποδοκνημικής. Απαιτείται χειρουργική επέμβαση όταν υπάρχει πόνος και οστικές προεκβολές. Συνιστάται επιμήκυνση της περόνης και επιφυσιόδεση όταν υπάρχει παραμόρφωση βλαισότητας μεγαλύτερη των 15Α και ανισοσκελία.

Στην διεθνή βιβλιογραφία αναφέρονται ποσοστά κακοήθους εξαλλαγής (κυρίως σε χονδροσάρκωμα<sup>4</sup> ή και σε άλλους κακοήθεις όγκους<sup>10</sup>), από 0,59% έως 15%<sup>3,4,7,11</sup> ενώ σε παλαιότερες εργασίες αναφέρεται μέχρι και 27,3%<sup>2</sup>. Η εξαλλαγή παρατηρείται μετά την ηλικία των 21 ετών και κατά μέσο όρο στα 31 έτη<sup>7</sup> και κυρίως σε εντοπίσεις που αφορούν την πύελο και το μηριαίο. Η ανάπτυξη του όγκου είναι τις περισσότερες φορές βραδεία και ενίοτε διακόπτεται<sup>7</sup>.

**Οι πλέον επικίνδυνες βλάβες όσον αφορά την δυνατότητα εξαλλαγής**, είναι αυτές που ευρίσκονται κοντά στην πύελο, την ωμοπλάτη το εγγύς βραχιόνιο και εγγύς μηριαίο, και την σπονδυλική στήλη.

Το σπουδαιότερο είναι να γίνεται έγκαιρη διαφοροδιάγνωση-αναγνώριση του χονδροσαρκώματος που αναπτύχθηκε σε προϋπάρχουσα εξόστωση. Χρήσιμες απεικονιστικές μέθοδοι είναι οι απλές ακτινογραφίες, η συμβατική τομογραφία, η αξονική και μαγνητική τομογραφία και το σπινθηρογράφημα.

Τα κλινικοακτινολογικά ευρήματα που έχουν σημασία και θέτουν υποψία κακοήθειας είναι:

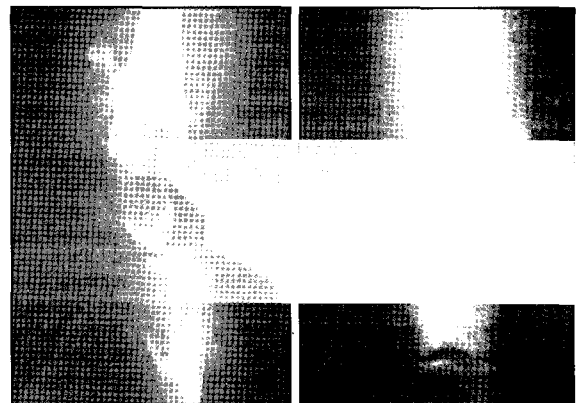
- α) άλγος επί απουσίας κατάγματος, θυλακίτιδος ή πίεσης νεύρων,
- β) αιφνίδια αύξηση του μεγέθους της μάζας (σε άτομο με σκελετική ωρίμανση),
- γ) ακτινολογική διεύρυνση του όγκου,
- δ) ανάπτυξη ογκώδους χόνδρινης καλύπτρας, πάχους συνήθως 2-3 εκ. με διάσπαρτες ασβεστοποιήσεις,
- ε) ανάπτυξη μάζας μαλακών μορίων με ή χωρίς ασβεστοποιήσεις,
- στ) αύξηση πρόσληψης ραδιοϊσοτόπου μετά την σύγκλιση της επιφυσιακής πλάκας.

**ΥΛΙΚΟ – ΜΕΘΟΔΟΣ**

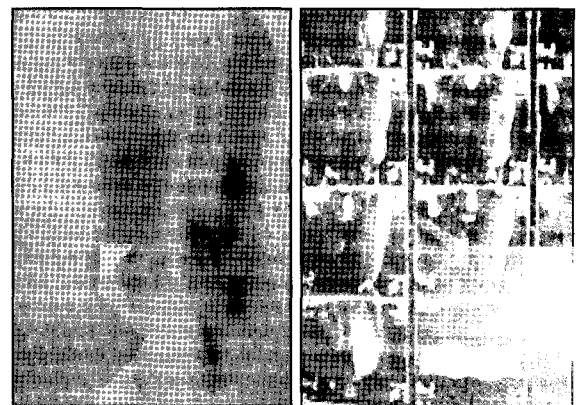
Το 1999 νοσηλεύθηκε στην κλινική νεαρός άνδρας 28 ετών με σύνδρομο πολλαπλών εξοστώσεων. Η προσεκτική και επίμονη διερεύνηση απεκάλυψε ότι ο πατέρας του

ασθενούς παρουσίαζε την ίδια νόσο. Δεν κατέστη δυνατό να βρεθούν επιβαρυντικά στοιχεία για άλλα άτομα της οικογένειας.

Ο ασθενής παρουσίαζε πολλαπλές εξοστώσεις: στο άνω και κάτω τριτημόριο του μηριαίου στο άνω τριτημόριο του βραχιονίου, στο κάτω τριτημόριο του αντιβραχίου, στο άνω τριτημόριο της κνήμης, στην πύελο και την ωμοπλάτη. Οι εξοστώσεις αυτές προκαλούσαν στον σκελετό σημαντικές παραμορφώσεις, όπως βραχύ ανάστημα, κύρτωση της κερκίδας και γωνίωση του κάτω άκρου. Στην ηλικία των 23 ετών είχε υποβληθεί σε χειρουργική εξαίρεση μιας εξόστωσης στο βραχιόνιο για την διόρθωση εμφανούς παραμόρφωσης.



**Εικόνες 1 και 2**  
Ακτινογραφίες του εξαλλαγέντος οστεοχονδρώματος. Στην οπίσθια επιφάνεια μηριαίου και κνήμης φαίνονται και άλλες καλοήθεις βλάβες.



**Εικόνες 3 και 4**  
Σπινθηρογράφημα και μαγνητική τομογραφία της βλάβης

Ο λόγος για τον οποίο προσήλθε ο ασθενής στην κλινική μας ήταν μια σκληρή εξόστωση στην εξωτερική επιφάνεια του κάτω τριτημορίου του δεξιού μηριαίου οστού που παρουσίασε αύξηση σε μέγεθος σε διάστημα περίπου ενός έτους, προκαλώντας του άλγος και δυσκολία στη βάδιση. Η εξόστωση αυτή – όπως και άλλες εμφανείς- ήταν γνωστές από καιρό, αλλά ο ασθενής και το περιβάλλον του δεν είχαν έως τότε ιδιαίτερα "ανησυχήσει".

Ο ακτινολογικός έλεγχος (απλές ακτινογραφίες, αξονική και μαγνητική τομογραφία), έδειξαν εκτεταμένη υποπυκνωτική αλλοίωση με ανώμαλο περίγραμμα, στο πλάγιο διαμέρισμα των μαλακών μοριών του μηρού, εντός της οποίας εντοπίστηκαν πολλαπλές ασβεστώσεις και η οποία εξορμάτο από εξοστωτική αλλοίωση στο κάτω τριτημόριο του μηριαίου.

Στην Υ/Τ Θώρακος δεν παρατηρείτο εστιακή βλάβη στο πνευμονικό παρέγχυμα, φυσιολογική η απεικόνιση του μεσοθωρακίου, παρατηρείτο εκτεταμένη εξόστωση που αφορά στο οπίσθιο χείλος της δε ωμοπλάτης και προκαλεί προς τα έσω παρεκτόπιση των παρακείμενων πλευρών.

Το σπινθηρογράφημα με  $^{99m}\text{Tc}$  έδειξε μια ευμεγέθη εστία με παθολογικά αυξημένη πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου κατά το κάτω πέρας του δε μηριαίου. Η αγγειογραφία ήταν αρνητική για διήθηση αγγείων.

Στην Υ/Τ άνω-κάτω κοιλίας δεν παρατηρείτο εστιακή βλάβη στο ηπατικό παρέγχυμα, φυσιολογική απεικόνιση σπληνός, παγκρέατος, νεφρών. Δεν παρατηρείτο διόγκωση παρααορτικών λεμφαδένων.

Η βιοψία έδειξε "όγκο με υφή χονδροσάρκωματος κάτω τριτημορίου μηριαίου βαθμού κακοηθείας grade II αναπτυχθέντος σε έδαφος νόσου πολλαπλών εξοστώσεων, που διηθούσε τα παρακείμενα μαλακά μόρια." Ο όγκος επεκτείνετο στο πρόσθιο και εξωτερικό διαμέρισμα του μηριαίου.



Στην επιλογή της θεραπευτικής μεθόδου εκτός από το στάδιο της νόσου, συνεκτιμήθηκαν οι πολλαπλές εντοπίσεις και βεβαίως η πιθανότητα να απαιτηθούν μελλοντικά και άλλες επεμβάσεις, το νεαρό της ηλικίας του, αλλά κυρίως η απόφαση του ίδιου του ασθενούς να γίνει όσον το δυνατόν συντηρη-

τικότερη αντιμετώπιση. Έτσι η θεραπεία που ακολουθήθηκε ήταν εγχείρηση διάσωσης μέλους, με τοποθέτηση μηριαίας πρόθεσης τύπου Kotz.

Στο πόρισμα της βιοψίας του εγχειρητικού παρασκευάσματος παρατηρήθηκαν δύο εξοστώσεις μήκους 5 και 2,5 εκ. αντιστοίχως οι οποίες απείχαν μεταξύ τους 3 εκ. Στις διατομές κάτωθεν της ουλής και της περιτονίας του μύος αναγνωρίστηκε λοβιοειδής νεοπλασματικός όγκος με λευκάζουσα χροιά και βλεννώδη υφή, διαστάσεων 8x12 εκ. ο οποίος φάνηκε να διηθεί περιτονία και γραμμωτό μυ. Η ιστολογική εξέταση έδειξε χονδροσάρκωμα κάτω τριτημορίου δεξιού μηριαίου οστού κακοηθείας Grade IIB που αναπτύχθηκε σε έδαφος νόσου των πολλαπλών εξοστώσεων.

Μετεγχειρητικά δεν υπήρξαν επιπλοκές.

Οκτώ μήνες αργότερα ο ασθενής προσήλθε με έντονο άλγος και οίδημα στον χειρουργημένο μηρό. Ο νέος ακτινολογικός έλεγχος έδειξε σαφή ευρήματα υποτροπής με ανάπτυξη μάζας γύρω από την πρόθεση. Απεφασίσθη ριζική αντιμετώπιση που αυτή την φορά ο ασθενής απεδέχθη και έτσι διενεργήθηκε απεξάρθρωση του σύστοιχου ισχίου. Η ιστολογική εξέταση έδειξε: "Ανάπτυξη χονδροσάρκωματος μέσης διαμέτρου 21 εκ. μυξοματώδους υφής, ιστολογικού τύπου grade III. Καθώς και καρκινωματώδη μετάσταση σε ένα από τους 9 βουβωνικούς λεμφαδένες που συνεξαιρέθησαν."

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ενώ στις απλές μεμονωμένες εξοστώσεις, που αποτελούν την πλέον συχνή καλοήγη οστική βλάβη (45% όλων των καλοήθων όγκων και 12% όλων των οστικών όγκων), η συχνότητα κακοήθους εξαλλαγής είναι  $<1\%$ <sup>1,2</sup>, στην νόσο των πολλαπλών εξοστώσεων το ποσοστό αυτό ανέρχεται σε 5%-15% (και σε παλαιότερες μελέτες, με διαφορετική επιλογή ασθενών, σε υψηλότερο ποσοστό 27%). Η διαφορά οφείλεται όχι μόνο στην ύπαρξη περισσότερων βλαβών στην νόσο πολλαπλών εξοστώσεων που δύνανται να υποστούν εξαλλαγή, αλλά και στον υψηλότερο κίνδυνο εξαλλαγής που παρουσιάζει καθεμία από τις βλάβες αυτές. Λόγω του σημαντικού κινδύνου να αναπτυχθεί κακοήθεια σε νέα άτομα, οι ασθενείς αυτοί πρέπει να ενημερώνονται σωστά για τον κίνδυνο και να υποβάλλονται σε συστηματική (ετήσια) παρακολούθηση με κλινικό έλεγχο και ακτινολογική διερεύνηση σε όλη την ζωή τους από την παιδική ηλικία μέχρι την ενηλικίωση τους<sup>3,4,7</sup>. Ο έλεγχος πρέπει να γίνεται με απλές ακτινογραφίες στις περιοχές που υπάρχουν ύποπτες κλινικά εξοστώσεις και ενδεχομένως να συμπληρώνεται με αξονική ή και μαγνητική τομογραφία. Το σπινθηρογράφημα δεν βοηθάει στην διαφοροδιάγνωση μεταξύ καλοήθους και κακοήθους βλάβης. Το αρνητικό βέβαια αποτέλεσμα φαίνεται ότι αποκλείει την πιθανότητα κακοήθους εξαλλαγής της εξόστωσης<sup>5</sup>.

Εικόνες 3,4 και 5.

Αντιμετώπιση του χονδρο-σαρκώματος με πρόθεση τύπου Kotz

Ιδιαίτερα θα πρέπει αμέσως να εξετάζονται ασθενείς που παρουσιάζουν αιφνίδια αύξηση των διαστάσεων γνωστής εξόστωσης, με ή χωρίς ταυτόχρονη εμφάνιση πόνου. Εξάλλου, επειδή η νόσος είναι οικογενής και κληρονομική, οι συγγενείς του ασθενούς θα πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά και αυτοί, και εφ' όσον διαπιστωθεί ότι παρουσιάζουν εξοστώσεις, θα πρέπει να παρακολουθούνται συστηματικά πλέον με την ίδια προσοχή.

Η πρόγνωση του χονδροσαρκώματος είναι γενικά καλή αν ο όγκος ανακαλυφθεί σε πρώιμο στάδιο εξέλιξης. Η ευρεία εξαίρεση του, όπου είναι δυνατόν, πρέπει να είναι η θεραπεία εκλογής ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος τοπικών υποτροπών. Η υποτροπή μετά από τοπική θεραπεία είναι συχνή (52%<sup>3</sup>), μεταστάσεις όμως σπάνια ανευρίσκονται<sup>7</sup>.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Greenspan A and Remagen W.: Differential diagnosis of tumors and tumor-like lesions of bones and joints. Lippincott – Raven 1998.
- 2 Garrison RC, Unni KK, McLeod RA, Pritchard DJ, Dahlin DC: Chondrosarcoma arising in osteochondroma. Cancer 1982; 49: 1980-7
- 3 Karbowski A, Eckardt A, Rompe JD: Multiple cartilaginous exostoses. Orthopade 1995 Feb; 24(1): 37-43
- 4 Kivioja A, Ervasti H, Kinnunen J, Kaitila I, Wolf M, Bohling T.: Chondrosarcoma in a family with multiple hereditary exostoses. J. Bone Joint Surg Br 2000 Mar; 82(2): 261-6
- 5 Lange RH, Lange TA, Bao BK. Correlative radiographic, scintigraphic and histological evaluation of exostoses. JBJS [Am] 1984; 66-A: 1454-9
- 6 Legeai - Mallet L, Munnich A, Maroteaux P, Le Merrer M: Incomplete penetrance and expressivity skewing in hereditary multiple exostoses. Clin Genet. 1977; 52: 126
- 7 Ochsner P.E.: Multiple cartilaginous exostoses and neoplastic degeneration: review of the literature. Orthop. Ihre Grenzgeb 1978; 116(3): 369-78.
- 8 Saimon M and Damsey Springfield ed. In surgery for bone and soft-tissue tumors
- 9 Schmale GA. Conrad EU, Raskind WH.: The natural history of hereditary multiple exostoses. J. Bone Joint Surg Am. 76(7): 986-92, 1994 Jul.
- 10 Solomon L: Chondrosarcoma in multiple cartilaginous exostoses. S. Afr. Med. J. 1974; 48: 671-6
- 11 Wicklund CL, Pauli RM, Johnston D, Hecht JT: Natural history study of hereditary multiple exostoses. Am J Med Genet 1995 Jan 2; 55(1): 43-6

