

EXOSTOSE MÚLTIPLA HEREDITÁRIA

O QUE É A EXOSTOSE MÚLTIPLA HEREDITÁRIA?

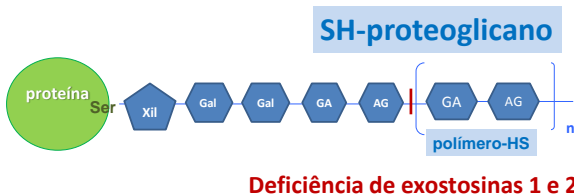
É uma patologia do foro esquelético, de transmissão autossómica dominante, devido ao defeito de glicosiltransferases (exostosinas) que catalizam a polimerização do sulfato de heparano (SH), causando uma alteração na formação de proteoglicanos (SH-proteoglicanos). Caracteriza-se pela formação de osteocondromas, que são projecções ósseas recobertas de cartilagem que se desenvolvem principalmente na superfície dos ossos longos.

O QUE SÃO AS EXOSTOSINAS?

São enzimas que polimerizam (unem) unidades de sulfato de heparano para formar os SH-proteoglicanos.

O QUE ACONTECE QUANDO SE PRODUZ UMA DEFICIÊNCIA DE EXOSTOSINAS?

Síndrome de exostose múltipla



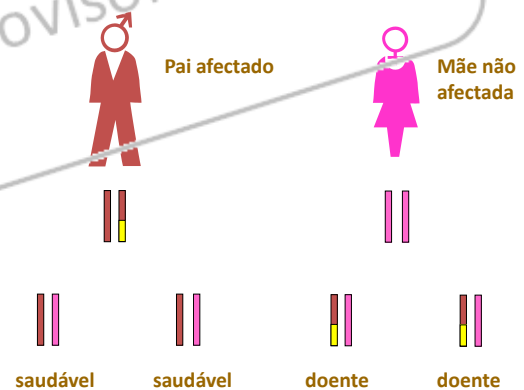
SH: sulfato de heparano; Xil: xilose; Gal: galactose; GA: ac.glicurónico; AG: N-acetilglucosamina-S

Altera-se a união dos polímeros de sulfato de heparano e as proteínas anómalas resultantes acumulam-se no citoplasma em vez de serem transportadas para a superfície celular para realizar a sua função. Os SH-proteoglicanos têm um importante papel na modulação das vias de sinalização do crescimento, na adesão das células à matriz extracelular e no sequestro de factores de crescimento. A sua disfunção associa-se ao síndrome de exostose múltipla.

PORQUE SE PRODUZ UMA DEFICIÊNCIA DE EXOSTOSINAS?

Cada uma das reacções do metabolismo que vão levar à formação ou à degradação dos compostos que formam o nosso corpo está determinada geneticamente (codificada). Todos herdamos dos nossos pais a informação correcta ou alterada que determina a realização de cada um destes processos do metabolismo.

Transmissão autossómica dominante:



A deficiência de exostosinas é causada por mutações (trocas estáveis e hereditárias) nos genes *EXT1* e *EXT2* que codificam estas proteínas. Estas mutações impedem a formação do complexo *EXT1/EXT2* ou o seu transporte para Golgi para a sua correcta função. Esta deficiência é uma doença genética, de transmissão autossómica dominante, ou seja, um só alelo mutado num destes genes *EXT1* ou *EXT2* (paterno ou materno) é suficiente para que se expresse a alteração e se desenvolva a doença. O risco de um indivíduo afectado a transmitir à descendência é de 50%. Em alguns casos, as mutações são "de novo", o que significa que nem o pai nem a mãe têm a mutação, sinal que esta se gerou na linha germinal do paciente, passando a ser transmitida à descendência com um padrão autossómico dominante. A partir de este paciente se transmitirá com transmissão autossómica dominante.

COMO SE MANIFESTA CLINICAMENTE A EXOSTOSE MÚLTIPLA?

Os osteocondromas são projecções ósseas recobertas de cartilagem, que se formam nas placas de crescimento dos ossos longos ou na superfície de alguns ossos planos. Estes osteocondromas são causados por um aumento da proliferação dos condrócitos, que dá lugar a um crescimento ósseo excessivo nas metáfises das crianças. Desenvolvem-se e aumentam de tamanho e número durante a primeira década de vida e param de crescer na puberdade, quando as placas de crescimento encerram. Podem ser pedunculados ou de base ampla e de tamanho variável. A maioria são assintomáticos e localizam-se nos ossos que se desenvolvem a partir da cartilagem, predominantemente no fémur distal (90%), tibia e úmero (84-72%). O seu número varia entre 15-18.

mutacional dos genes *EXT1* e *EXT2*. Este estudo identifica mutações em 70-95% de indivíduos afectos.

Manifestações clínicas da exostose múltipla

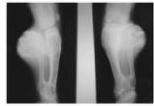
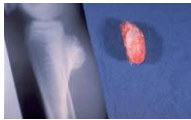


Figura 4. Exostose en fémur (tibia y peroné).



Ainda que os osteocondromas sejam benignos, podem causar complicações secundárias, como compressão de nervos, tendões e vasos sanguíneos. Podem acompanhar-se de baixa estatura e outras deformidades ortopédicas localizadas especialmente no antebraço e tornozelo. Num número reduzido de casos (1-5%) podem transformar-se em osteosarcomas (malignização).

QUAL É A PREVALÊNCIA DA DOENÇA?

A prevalência estimada é de 1:50000 indivíduos da população geral, sendo aparentemente maior no sexo masculino (1,5:1). As mulheres têm, em geral, formas mais leves, que podem escapar ao diagnóstico.

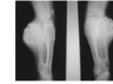
COMO SE DIAGNOSTICA UM PACIENTE COM EXOSTOSE MÚLTIPLA?

O diagnóstico baseia-se na suspeita clínica, na história clínica do paciente e da família, no estudo radiológico e na histologia (caso tenha realizado um acto cirúrgico). Se esta investigação, realizada por uma equipa especializada, é indicativa, prossegue-se com o estudo

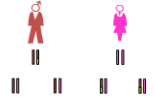
Diagnóstico de exostose múltipla



Exame físico



RX

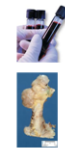


História familiar



Histologia?

Estudo genético



Mutações *EXT1* ou *EXT2*

A EXOSTOSE MÚLTIPLA TEM TRATAMENTO?

Se não existirem complicações clínicas, a exostose múltipla não requer tratamento. No entanto, muitas vezes são necessárias intervenções cirúrgicas quando os osteocondromas são dolorosos, interferem na função articular ou muscular, pressionam nervos ou vasos sanguíneos ou causam deformidades. É assim importante o controlo do tamanho e dor dos osteocondromas, assim como da possível malignização dos mesmos.

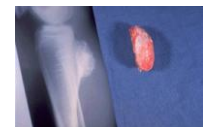
Tratamento da exostose múltipla

Controlo clínico por unidade especializada



Tamanho e dor

Cirurgia nas complicações



Coordenação de Tradução

Elisa Leão Teles, Unidade de Doenças Metabólicas, Centro Hospitalar de São João, EPE, Porto, Portugal



Passeig Sant Joan de Déu, 2
08950 Esplugues de Llobregat
Barcelona, Espanha
Tel: +34 93 203 39 59

www.hsjdbcn.org / www.guiametabolica.org
© Hospital Sant Joan de Déu. Os direitos reservados.

Documento provisório

Documento provisório