

Exostoses múltiplas hereditárias com transformação maligna

Exostoses malignos hereditários com transformação

DOI:10.34119/bjhrv5n5-082

Recebimento dos originais: 16/08/2022

Aceitação para publicação: 14/09/2022

Alessandra Andrade Lopes

Bacharel em Medicina pelo Centro Universitário de Brasília (UNICEUB)
Instituição: Hospital Municipal Alfredo Abrahão - Anápolis - GO
Endereço: Rua P-32, Quadra 21, Jardim Progresso, Anápolis - Goiás, CEP: 75063-610
E-mail: med.alessandralopes@gmail.com

Alfredo Guerra Netto

Médico pela Faculdade Morgana Potrich (FAMP)
Instituição: Prefeitura Municipal de Goiânia - Gerência de Urgência - Paço Municipal
Endereço: Rua T52, 180, Setor Bueno, Goiania - Goiás, CEP: 74215-220
E-mail: netto_31@hotmail.com

Beatriz de Oliveira Onório

Graduada em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas)
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas)
Endereço: Santo Cristo, 300, Recanto Verde, Carapicuíba - SP, CEP: 06351-280
E-mail: beatriz.onorio@gmail.com

Bruno Martin Leal

Bacharel em Medicina pela Instituição Faculdade Morgana Potrich (FAMP)
Instituição: Unidade de Pronto Atendimento (UPA) - Araxá - MG
Endereço: Av. Pref. Aracely de Paula, Centro, Araxá - MG, CEP: 38184-022
E-mail: leal_351@hotmail.com

Camila Cardoso Barbosa

Bacharel em Medicina pelo Centro Universitário Atenas (UNIATENAS)
Instituição: Hospital São Rafael - Imperatriz Maranhão
Endereço: Avenida bernado sayao, n 3600, três poderes, Imperatriz - Maranhão,
CEP: 65903-250
E-mail: mimicamila@hotmail.com

Eduardo Siqueira Borges

Graduando em Medicina pela Faculdade Morgana Potrich (FAMP)
Instituição: Faculdade Morgana Potrich (FAMP)
Endereço: Rua Fortaleza, 355, Alto da Glória, Goiânia - GO, CEP: 74815-710
E-mail: dudusikera@gmail.com

Gabriela Coelho de Oliveira

Graduando em Medicina pela Faculdade Morgana Potrich (FAMP)
Instituição: Faculdade Morgana Potrich (FAMP)
Endereço: Rua Armando Fajardo, 492, Vila Aurora, Rondonópolis - MT, CEP: 78740-036
E-mail: gabrielacoelhodeoliveira@gmail.com

Heitor da Mata Xavier

Graduado em Medicina pelo Instituto Tocantinense Presidente
Antonio Carlos Porto (ITPAC) - Porto
Instituição: Instituto Tocantinense Presidente Antonio Carlos Porto (ITPAC) - Porto
Endereço: Avenida Castelo Branco, s/n, Centro, Silvanópolis - TO, CEP: 77580-000
E-mail: heitorxavier96@hotmail.com

Isadora Souza Mendonça

Bacharel em Medicina pela Faculdade Morgana Potrich (FAMP)
Instituição: Faculdade Morgana Potrich (FAMP)
Endereço: Av. Três, St. Mundinho, Centro, Mineiros - GO, CEP: 75830-000
E-mail: isadorasouzamendonca@gmail.com

João Nikolai Vargas Gonçalves

Graduando em Medicina pela Universidade de Rio Verde (UNIRV)
Instituição: Universidade de Rio Verde (UNIRV)
Endereço: Sqs 113, Bloco F, Apto. 203, Brasília - DF, CEP: 70376-060
E-mail: joaonikolai@gmail.com

Mayana Cerqueira Martins da Silva

Graduanda em Medicina pela Universidade Salvador (UNIFACS)
Instituição: Universidade Salvador (UNIFACS)
Endereço: Rua Minas Gerais, 298, Apto. 103, Pituba, Salvador - BA, CEP: 41830-020
E-mail: maycerqueirams@gmail.com

Fernanda Durães Souto Rocha

Médica em Medicina de Saúde da Família e Comunidade pelo Hospital Universitário de
Montes Claros (UNIMONTES)
Instituição: Universidade Estadual de Montes Claros
Endereço: Avenida Cula Mangabeira, 562, Santo Expedito, Montes Claros - MG,
CEP: 39401-001
E-mail: nandasoutok@gmail.com

Gabriella Ribeiro Cabral de Oliveira

Bacharel em Medicina pelo Centro Universitário do Planalto Central
Apparecido dos Santos (UNICEPLAC)
Instituição: Hospital Municipal do Céu Azul - Valparaíso - GO
Endereço: Q.55, Lote 01-04, Setor Central, Gama - DF, CEP: 72405-550
E-mail: gabicabral1521@gmail.com

Gabriela Alves de Lima

Médica de Clínica Médica Geral pela Universidade Estadual Paulista (UNESP)
Instituição: Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"
Endereço: Rua Reverendo Francisco Lotufo, 663, Apto. 203, Vila Nogueira, Botucatu - SP,
CEP: 18606-810
E-mail: gabrielalima95@hotmail.com

Gabriel Rodrigues Santos

Graduado em Medicina pela Universidade de Rio Verde (UNIRV)
Instituição: Hospital Presbiteriano DR. Gordon - Rio Verde
Endereço: Rua Alameda Amazonas, 1, Setor Morada do Sol, Rio Verde - GO,
CEP: 75909-035
E-mail: gabriels.7@hotmail.com

Gabrielle Santiago Silva

Bacharel em Medicina pelo Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos
(IMEPAC) - Centro Universitário Araguari
Instituição: Unidade de Pronto Atendimento (UPA) - Caldas Novas - GO
Endereço: Rua Gonçalves Dias, 76, Bosque, Araguari - MG, CEP: 38440-120
E-mail: gabisantiagos@hotmail.com

Geovanna Rodrigues de Oliveira

Médica pela Faculdade Morgana Potrich (FAMP)
Instituição: Instituto Pedro Miranda (IPM)
Endereço: Av T5 n1200, Apto. 304, Setor Bueno Ed Bougainville,
Goiânia - Goiás, CEP: 74230-042
E-mail: geovannarod4@gmail.com

Isadora Leão Amuy

Médica pela Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul (UEMS)
Instituição: Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul (UEMS)
Endereço: Rua Dr. Werneck, 41, Vila Albuquerque, Campo Grande - MS, CEP: 79060-300
E-mail: isadoraleo@hotmail.com

Giovana de Heberson Souza

Acadêmica de Medicina pela Universidade Evangélica de Goiás
(UNIEVANGÉLICA) - Campus Anápolis
Instituição: Universidade Evangélica de Goiás (UNIEVANGÉLICA)
Endereço: Al. das Rosas, 847, St. Oeste, Goiânia - GO, CEP: 74110-060
E-mail: giovanahs97@gmail.com

Ingrid Inácio Ferreira Mesquita

Graduanda em Medicina
Instituição: Uniderp Anhanguera Campo Grande
Endereço: Rua da graciosa, número 61, Tiradentes, Condomínio Liv Cidade Jardim, Torre 3,
Apto. 104, Campo Grande - MS, CEP: 79041-022
E-mail: medingrydinternato@gmail.com

RESUMO

Introdução: Exostose múltipla hereditária (EMH) corresponde ao distúrbio hereditário musculoesquelético do crescimento ósseo intracondral. Caracteriza-se pela presença de saliências ósseas recobertas por cartilagem hialina em duas ou mais regiões metafisárias, formando, dessa forma, os osteocondromas. Estes ocorrem devido ao ativo crescimento e multiplicação celular no local. A EMH representa 40% dos tumores ósseos benignos e 10% de todos os tumores ósseos. **Apresentação do caso:** FAP, sexo masculino, 60 anos, com queixa de tumoração em joelho esquerdo, lateralmente à patela, há cerca de 10 anos. Relatou crescimento lento e indolor. Ao exame físico notou-se abaulamento de 8 cm longitudinal x 6 cm transversal x 3 cm anteroposterior, aderido ao plano ósseo patelar, endurecido, sem sinais flogísticos e que à movimentação acompanhava a patela em flexo-extensão do joelho esquerdo, ou seja, sem limitação de amplitude de movimento do membro em questão. Paciente apresentava-se estável e sem outras queixas. Realizou exames de imagem que evidenciaram tumoração óssea localizada no polo inferior da patela do joelho esquerdo, de caráter osteocartilaginoso, sugestivo de artrose nesta região. Foi orientada ressecção por abordagem cirúrgica, que sucedeu sem intercorrências, e o anatomopatológico confirmou diagnóstico de osteocondroma patelar sem sinais de malignidade. **Discussão:** As exostoses ou osteocondromas, nas proximidades das placas de crescimento ósseo, ocorrem mais comumente nas porções justa-epifisárias dos ossos longos, principalmente no fêmur distal, tibia proximal, fíbula e úmero. A sintomatologia inclui dor persistente, causada pela pressão nos tecidos vizinhos, por distúrbios da circulação sanguínea ou raramente por compressão da medula espinhal. O diagnóstico é feito através do exame físico e exames de imagem. A EMH pode causar complicações, sendo que a mais grave é a malignização em condrossarcoma, que pode ocorrer em até 3,9% dos pacientes. Quanto ao tratamento, na presença de características clínicas ou radiológicas suspeitas, deve ser realizada a ressecção cirúrgica em bloco e a correlação histopatológica. **Conclusão:** Na EMH, a maioria das lesões são benignas, entretanto podem cursar com malignização e suscitar repercussões consideráveis na qualidade de vida dos indivíduos afetados. O diagnóstico é elementar, aprimorado no exame físico e radiológico, geralmente detectado na primeira década de vida e deve ser realizado precocemente a fim de evitar maiores complicações.

Palavras-chave: exostose múltipla hereditária, osteocondromas, metafisárias, malignização.

ABSTRACT

Introduction: Hereditary multiple exostosis (HME) corresponds to the hereditary musculoskeletal disorder of intrachondral bone growth. It is characterized by the presence of bony protrusions covered by hyaline cartilage in two or more metaphyseal regions, the osteochondromas. These occur due to active cell growth and local multiplication. EMH represents 40% of benign bone tumors and 10% of all bone tumors. **Case presentation:** FAP, male, 60 years old, complaining of a tumor in the left knee, lateral to the patella, for about 10 years. Reported slow and painless growth. On physical examination, a bulging of 8 cm longitudinal x 6 cm transverse x 3 cm anteroposterior was observed, adhered to the patellar bone plane, hardened, without phlogistic signs and that the movement accompanied the patella in flexion-extension of the left knee, that is, without limitation of range of motion of the limb in question. The patient was stable and had no other complaints. He underwent imaging examinations that showed a bone tumor located in the inferior pole of the patella of the left knee, with an osteocartilaginous character, suggestive of arthrosis in this region. Surgical resection was guided, successfully, and the anatomopathological examination confirmed the diagnosis of patellar osteochondroma with no signs of malignancy. **Discussion:** Exostoses or osteochondromas, near the bone growth plates, most commonly occur in the juxta-epiphyseal portions of long bones, especially in the distal femur, proximal tibia, fibula and humerus.

Symptoms include persistent pain, caused by pressure on neighboring tissues, blood circulation disorders, or rarely by spinal cord compression. The diagnosis is made through physical examination and imaging examinations. HME can cause complications, the most serious of which is chondrosarcoma malignancy, which can occur in up to 3.9% of patients. As for treatment, in the presence of suspicious clinical or radiological features, en bloc surgical resection and histopathological correlation should be performed. Conclusion: In HME most of the lesions are benign, however they can progress to malignancy and have considerable repercussions on the quality of life of the affected patients. The diagnosis is elementary, improved in the physical and radiological examination, usually detected in the first decade of life and must be performed early in order to avoid further complications.

Keywords: hereditary multiple exostosis, osteochondromas, metaphyseal, malignancy.

1 INTRODUÇÃO

A Exostose múltipla hereditária (HME), também conhecida como osteocondromatose múltipla é um distúrbio hereditário autossômico dominante com penetrância total e expressão variável, associado a mutações dos genes supressores tumorais EXT1 (8q23-q24) e EXT2 (11p11-p12) (Bovée et al., 2008; D'Arienzo et al., 2019; Pacifici M, 2017), levando ao crescimento ósseo intracondral caracterizado pela presença de saliências ósseas recobertas por cartilagem hialina (osteocondromas / exostoses osteocondrais), preferencialmente, situadas em regiões metafisárias, devido ao ativo crescimento e multiplicação celular neste sítio. (D'Arienzo et al., 2019; Jurik et al., 2020). Tais displasias musculoesqueléticas são muito comuns, representando 40% dos tumores ósseos benignos e 10% de todos os tumores ósseos. (Tarassoli et al., 2009; Pedrini et al., 2011), com uma prevalência estimada em 1:50.000 na população geral. (Schmale et al., 1994; Bovée et al., 2008).

HME é definida radiograficamente pela presença de duas ou mais exostoses justa epifisárias (Jurik et al., 2020), excluídos demais diagnósticos diferenciais. (D'Arienzo et al., 2019). Comumente distribui-se de forma simétrica e bilateral em ossos longos (Pedrini et al., 2011; Tarassoli et al., 2009), além de serem comuns em escápulas, pelve e costelas. (Schmale et al., 1994). Estudos demonstram que as mutações dos genes EXT1 e EXT2 (Bovée et al., 2008; D'Arienzo et al., 2019; Pacifici M, 2017), estão presentes em 70-94% dos pacientes (Jurik A. G., 2020) e são responsáveis pela manifestação da HME tipo 1 e tipo 2, respectivamente. (Wuyts et al., 2000)

Manifestadas clinicamente na primeira infância, as exostoses, ao contrário dos tumores verdadeiros, crescem ao mesmo passo que o esqueleto se desenvolve, parando apenas com a completa maturidade óssea (Porter et al., 2004; Pacifini M, 2017). Esse crescimento excessivo da placa epifisária, pode prejudicar o desenvolvimento ósseo, levando a deformidades

esqueléticas e osteoartropatia precoce (Wuyts et al., 2000; Jurik A. G., 2020). Além de gerar dor localizada devido à compressão e inflamação de tecidos adjacentes ao osteocondroma e, dependendo se sua localização, pode ocorrer parestesia e redução de mobilidade por compressão nervosa e infiltração tendínea, respectivamente. (Wuyts et al., 2000; Hennekam et al., 1991). Embora sejam benignas em sua maioria, os osteocondromas possuem um potencial de degeneração sarcomatosa, cujo risco aumenta com a idade. (Pedrini et al., 2011; D'Arienzo et al., 2019) e, apesar de rara, representa uma grave complicação. Fazendo-se necessário, o seguimento das exostoses quanto a alterações clínicas-radiográficas suspeitas de malignização, tais quais calcificações maciças, acometimento de tecidos adjacentes, remodelamento cortical, dor localizada, aumento do tamanho dos tumores e do volume da cartilagem na radiografia. (D'Arienzo et al., 2019; Jurik A. G., 2020, Jurik et al., 2020). Até o momento, não há medicamentos modificadores de doença, o que faz da correção cirúrgica o tratamento de escolha.

O nosso objetivo é apresentar um caso raro (?) de um(a) paciente com osteocondroma(s) múltiplos/único com degeneração sarcomatosa X, a fim de destacar a importância da vigilância contínua de pacientes com HME pelo risco de complicações/malignização, assim como corroborar com dados para melhor compreensão/elucidação científica sobre este raro distúrbio hereditário.

2 APRESENTAÇÃO DO CASO

Paciente FAP do sexo masculino, 60 anos. Referiu que há 10 anos observou crescimento de tumoração em joelho esquerdo, lento, indolor, e de localidade lateral sobre a patela. Ao exame físico, foi evidenciado abaulamento de 8 cm longitudinal \times 6 cm transversal \times 3 cm anteroposterior, de caráter aderido ao plano ósseo patelar, endurecido, sem outros sinais flogísticos, que deslocava-se juntamente com a patela à flexo-extensão de joelho. Déficit neurovascular ausente e sem limitação de amplitude de movimento do membro. Ao exame radiológico foi observada tumoração óssea localizada no polo inferior da patela do joelho esquerdo. Nas radiografias destacaram-se áreas hiperdensas (ossos) e outras hipodensas (cartilagem). A tomografia computadorizada mostrou tumoração primária da patela, de caráter osteocartilaginoso, de superfície articular irregular e com crescimento lento, sugestivo de artrose nessa região. Após o observado, foi levantada a hipótese de osteocondroma de patela e indicada a ressecção por abordagem cirúrgica. Durante o intraoperatório, uma lesão óssea envolta em capa cartilaginosa foi observada e realizada a ressecção simples da tumoração, sendo

encaminhada posteriormente ao anatomopatológico. Resultados do exame anatomopatológico confirmaram diagnóstico de osteocondroma patelar sem sinais de malignidade.

3 DISCUSSÃO

A exostoses múltiplas hereditárias EMH ou osteocondroma múltiplo hereditário (HMO), compreende doença autossômica dominante rara, porém grave, com alta penetrância (95-100%), e frequentemente se manifesta na infância (MOUSSA et al., 2021), sendo na maioria das vezes diagnosticado aos 12 anos de idade, apresentando maior prevalência no sexo masculino (STADLER et al., 2021).

A doença é caracterizada por múltiplas protuberâncias ósseas cobertas por cartilagem benignas, denominadas exostoses ou osteocondromas, nas proximidades das placas de crescimento ósseo, mais comumente nas porções justa-epifisárias dos ossos longos (BUKOWSKA-OLECH et al., 2021), os autores MOUSSA et al. (2021) descreveram principalmente no fêmur distal (90%), tíbia proximal (84%), fíbula (76%) e úmero (72%).

A sintomatologia inclui dor persistente, que segundo os autores Bukowska-Olech et al. (2021) é causada pela pressão nos tecidos vizinhos, distúrbios da circulação sanguínea ou raramente por compressão da medula espinhal. À vista disso, os autores Maree, Rajab e Alkhalil (2022) descreveram que achados clínicos aumentam de cerca de 5% ao nascimento para 96% aos 12 anos.

Os autores Maree, Rajab e Alkhalil (2022) ressaltaram que exostoses múltiplas hereditárias EMH podem causar complicações como fraturas, comprometimento neurológico, lesão vascular e formação de bursa. Entretanto, a complicação mais grave é a malignização, logo, a transformação maligna em condrossarcoma, que segundo Bukowska-Olech et al. (2021), pode ocorrer em até 3,9% dos pacientes.

A suspeita de malignização, para os autores Stadler et al. (2021) deve ser considerada em osteocondroma em expansão e/ou dor, e deve ser confirmada através de radiologia simples utilizada rotineiramente para monitoramento, cujas alterações de malignidade pode incluir: irregularidade da superfície, focos de radiolucidez, heterogeneidade, calcificação não uniforme, erosão do osso adjacente e massa de tecido mole associada.

Os mesmos autores, Stadler et al. (2021), descrevem que na presença de características clínicas ou radiológicas suspeitas, a ressecção cirúrgica em bloco e a correlação histopatológica são obrigatórias para o diagnóstico, assim como acompanhamento a longo prazo é essencial para detectar recorrências.

4 CONCLUSÃO

Observa-se, dessa forma, que para mitigar as chances de morbidade no paciente, além de buscar melhorar a qualidade de vida do mesmo, um exame físico de qualidade corroborado a um estudo radiográfico suscita em um diagnóstico precoce, um prognóstico favorável e com possível tratamento conservador, e, nos casos de exceção, o diagnóstico prévio e com aptidão facilita o rastreamento para malignidade. Retendo-se o tratamento cirúrgico somente nos casos de dores fortes ou refratárias ao tratamento conservador, além dos eventos de malignidade com ou sem crescimento rápido.

REFERÊNCIAS

Bovée JVMG. Multiple osteochondromas. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:3.

BUKOWSKA-OLECH, E.; TRZEBIATOWSKA, W.; CZECH, W.; DRZYMAŁA, O.; FRĄK, P.; KLAROWSKI, F.; K., P.; SZWAJKOWSKA, A.; JAMSHEER, A.. Hereditary Multiple Exostoses—A Review of the Molecular Background, Diagnostics, and Potential Therapeutic Strategies. *Frontiers In Genetics*, v. 12, n. 759129, 2021.

D'Arienzo, A., Andreani, L., Sacchetti, F., Colangeli, S., & Capanna, R. (2019). Hereditary Multiple Exostoses: Current Insights. *Orthopedic research and reviews*, 11, 199–211. <https://doi.org/10.2147/ORR.S183979>

D'Arienzo et al., 2019 - Hereditary Multiple Exostoses: Current Insights Orthopedic research and reviews.pdf

Hennekam, R. C. (1991). Hereditary Multiple Exostoses. *J. Med. Genet.* 28, 262–266. doi:10.1136/jmg.28.4.262

Hannekam et al., 1991 - Hereditary Multiple Exostoses.pdf

Jurik, A. G. (2020). Multiple Hereditary Exostoses and Enchondromatosis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 34, 101505. doi:10.1016/j.berh.2020.101505

Jurik et al., 2020 - Multiple hereditary exostoses .pdf

Jurik, A. G., Jørgensen, P. H., & Mortensen, M. M. (2020). Whole-body MRI in assessing malignant transformation in multiple hereditary exostoses and enchondromatosis: audit results and literature review. *Skeletal radiology*, 49(1), 115–124. <https://doi.org/10.1007/s00256-019-03268-z>

Jurik et al., 2020 - Whole-body MRI .pdf

MAREE, G.; RAJAB, S.; ALKHALIL, M. A. A.. Symptomatic osteochondroma of the chest wall. *Journal Of Pediatric Surgery Case Reports*, v. 81, n. 102288, p. 1-5, 2022.

MOUSSA, M. K.; ALAYANE, A.; RAAD, R. B.; GHABCHA, A.; KHALAF, Z.; ZREIK, H.; ZAAROUR, Y.; MANSOUR, O.. Hereditary Multiple Osteochondroma with Incomplete Penetrance in a Lebanese Family: a case report. *International Journal Of Clinical Research*, v. 2, n. 1, p. 51-56, 21, 2021.

Pacifici M. Hereditary Multiple Exostoses: New Insights into Pathogenesis, Clinical Complications, and Potential Treatments. *Curr Osteoporos Rep.* 2017 Jun;15(3):142-152. doi: 10.1007/s11914-017-0355-2. PMID: 28466453; PMCID: PMC5510481.

Pacifici M, 2017 - Hereditary Multiple Exostoses- New Insights into Pathogenesis, Clinical Complications, and Potential Treatments..pdf

Pedrini, E., Jennes, I., Tremosini, M., Milanese, A., Mordenti, M., Parra, A., Sgariglia, F., Zuntini, M., Campanacci, L., Fabbri, N., Pignotti, E., Wuyts, W., & Sangiorgi, L. (2011).

Genotype-phenotype correlation study in 529 patients with multiple hereditary exostoses: identification of "protective" and "risk" factors. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 93(24), 2294–2302. <https://doi.org/10.2106/JBJS.J.00949>

Pedrini et al., 2011 - Genotype phenotype correlation study in 529 patients with multiple hereditary exostoses.pdf

Porter, D. E., Lonie, L., Fraser, M., Dobson-Stone, C., Porter, J. R., Monaco, A. P., & Simpson, A. H. (2004). Severity of disease and risk of malignant change in hereditary multiple exostoses. A genotype-phenotype study. *The Journal of bone and joint surgery. British volume*, 86(7), 1041–1046. <https://doi.org/10.1302/0301-620x.86b7.14815>

[Porter et al., 2004 - Severity of disease and risk.pdf](#)

STADLER, J. L de; KRUGER, N.; SINGH, S.; BANDERKER, E.; DIX-PEEK, S.; PILLAY, K.. Malignant transformation in an 11-year-old child with multiple hereditary exostosis. *Sa Orthopaedic Journal*, v. 20, n. 3, 2021.

Schmale G, et al. The natural history of hereditary multiple exostoses. *J Bone Joint Surg Am*. 1994;76(7):986–992. [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]

[Schmale et al., 1994 - Natural History of Hereditary Multiple Exostoses.pdf](#)

Tarassoli P, Amirfeyz R, Gargan M. Multiple hereditary exostoses. *Orthop Trauma* 2009;23(6):456–9.

[Tarassoli et al., 2009 - Multiple Hereditary Exostoses.pdf](#)

Wuyts W, Van Hul W. Molecular basis of multiple exostoses: mutations in the EXT1 and EXT2 genes. *Hum Mutat*. 2000;15(3):220–227. [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]

[Wuyts et al., 2000 - Molecular basis of multiple exostoses mutations in the EXT1 and EXT2 genes.pdf](#)