

## Condrossarcoma da base do crânio descoberto incidentalmente através de Síndrome de Maffucci

### *Chondrossarcoma of the skull base incidentally discovered through Maffucci Syndrome*

Camila Caetano Solek<sup>1</sup>, Rafaela Fernandes Gonçalves<sup>1,2</sup>, Jurandir Marcondes Ribas Filho<sup>1,2</sup>, Osvaldo Malafaia<sup>1,2</sup>, Paola Maria Brolin Santis Isolan<sup>1</sup>, Guilherme Nobre Nogueira<sup>1,3</sup>, Ricardo Silva dos Santos<sup>1</sup>, Amanda Carvalho Garcia<sup>2</sup>, Paulo Eduardo Jaworski<sup>2</sup>, Vinicius Milani Budel<sup>2</sup>, Vinicius Ferreira Caron<sup>2</sup>, Gustavo Rassier Isolan<sup>1,2</sup>

#### RESUMO

**Introdução:** A Síndrome de Maffucci (SM) é uma displasia mesodérmica não hereditária congênita associada a malformações venosas cutâneas com discondroplasia.

**Objetivo:** revisar a síndrome de Maffucci e apresentar um caso no qual o condrossarcoma assintomático da base do crânio foi diagnosticado como achado casual e tratado.

**Resultados:** Caracteriza-se por ser uma enfermidade rara com menos de 200 casos descritos pela literatura, não havendo estatísticas sobre sua epidemiologia e prevalência. A Síndrome de Maffucci tem como principal diagnóstico diferencial a Síndrome de Ollier. Outras patologias também devem ser pensadas diante do quadro apresentado, como o sarcoma de kaposi, síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber, síndrome de Proteus e doença de Gorham.

**Conclusão:** deve-se ter alto grau de suspeita de lesões da base do crânio em pacientes com síndrome de maffucci.

**PALAVRAS-CHAVE:** Tumor da base do crânio. Condrosarcoma. Síndrome de maffucci



Encondromas subcutâneos em mão e angiomas de cavidade oral

#### Mensagem Central

A Síndrome de Maffucci (sm) é uma displasia mesodérmica não hereditária congênita associada a malformações venosas cutâneas com discondroplasia. É doença rara e deve ser manejada por equipe multidisciplinar. Em alguns casos pode estar associada a condrossarcomas assintomáticos da base do crânio

#### Perspectiva

Que o leitor conheça a síndrome de Maffucci e investigue doenças da base do crânio com exames de imagem nos pacientes portadores dessa síndrome

#### ABSTRACT

**Introduction:** Maffucci Syndrome (MS) is a congenital non-hereditary mesodermal dysplasia associated with cutaneous venous malformations with dyschondroplasia.

**Objective:** to review Maffucci syndrome and present a case in which asymptomatic skull base chondrosarcoma was diagnosed as an incidental finding.

**Results:** It is characterized by being a rare disease with less than 200 cases described in the literature, and there are no statistics on its epidemiology and prevalence. Maffucci Syndrome's main differential diagnosis is Ollier Syndrome. Other pathologies should also be considered in view of the presented situation, such as Kaposi's sarcoma, Klippel-Trenaunay-Weber syndrome, Proteus syndrome and Gorham's disease.

**Conclusion:** there should be a high degree of suspicion for skull base injuries in patients with Maffucci syndrome.

**KEYWORDS:** Skull base tumor. Chondrosarcoma. Maffucci's syndrome

## INTRODUÇÃO

A Síndrome de Maffucci se caracteriza por múltiplos encondromas subcutâneos e pode ser complicada por condrossarcomas da base do crânio. Nesse artigo os autores apresentam um caso de Síndrome de Maffucci sem sintomas neurológicos e no qual o conhecimento sobre a síndrome fomentou o estudo da base do crânio com exame de imagem.

### Caso ilustrativo

Um paciente de 16 anos do sexo masculino, terceiro filho de pais saudáveis sem consanguinidade, foi submetido à osteotomia da tibia esquerda devido à deformação óssea aos 9 anos. As radiografias mostraram múltiplas lesões radiolúcentes bem definidas e irregularmente expandidas, correspondentes a encondromas no fêmur direito, costelas, metacarpos e primeira falange de ambas as mãos. Aos 11 anos, ele começou a apresentar massas moles com descoloração azulada, consistentes com hemangiomas na pele, em região abdominal, pescoço, membro inferior esquerdo, mão esquerda, língua, amígdala direita e bochecha (Figura 1), determinando o diagnóstico clínico de síndrome de Maffucci. O exame histopatológico da lesão de tibia esquerda ressecada e da massa oral demonstrou se tratar de encondroma e hemangioma, respectivamente.

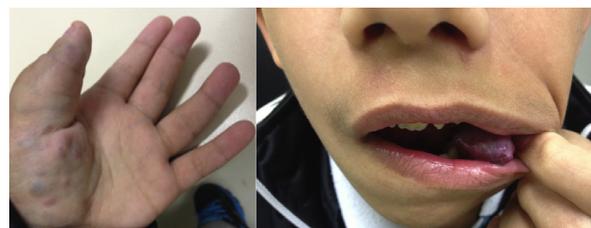
Quando o paciente tinha 15 anos, foram feitas tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) para investigar as dores de cabeça e tonturas de início recente (sem alteração visual). Esses exames revelaram um extenso tumor na base do crânio, afetando a região do clivus (Figura 2). Os achados radiológicos são consistentes com o diagnóstico de condrossarcoma. Realizou-se ressecção subtotal através de uma abordagem endoscópica endonasal sem morbidade. O resultado do exame histológico revelou condrossarcoma. O paciente realizou terapia adjuvante com radiocirurgia e segue com controle tumoral nos últimos 8 anos.

## DISCUSSÃO

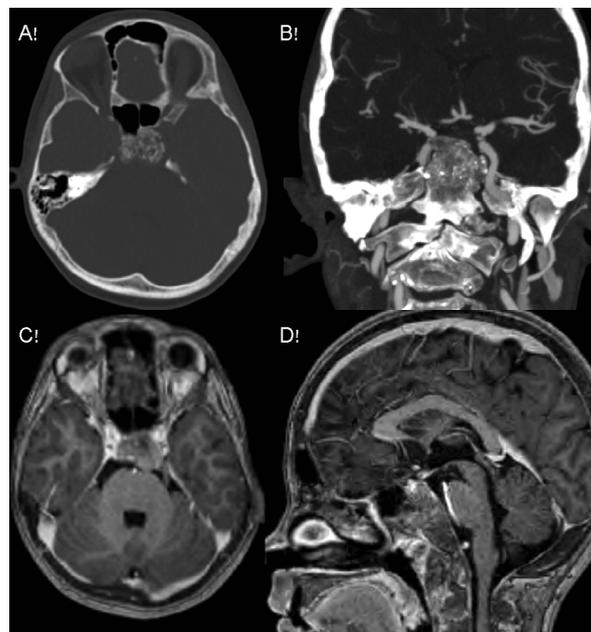
### CONDROSSARCOMAS

O Condrossarcoma (CS) se infere em um tumor maligno raro, com incidência de 3 a 8 a cada 1.000.000 habitantes. O CS é um tumor produtor de matriz cartilaginosa que invade a cortical óssea e o tecido medular, representando 20% de todos os tumores ósseos, sendo o segundo tumor ósseo mais comum, atrás somente do osteossarcoma.<sup>1</sup>

Ademais, o condrossarcoma possui pico de incidência entre os 40 e os 60 anos, acometendo indivíduos principalmente entre os 30 e 0 anos, afetando igualmente homens e mulheres com a proporção 1:1, sendo que pacientes com síndrome de Maffucci e doença de Ollier tem risco maior de desenvolver CS que a população em geral.<sup>2-4</sup>



**FIGURA 1** — Paciente com lesões de descoloração azulada na mão e massa na língua consistentes com hemangiomas



**Legenda:** A. TC axial sem contraste mostrando uma lesão no clivus com calcificações, estendendo-se até à região parasselar. B. Angio TC coronal mostrando a relação da lesão com as artérias carótidas. C. e D. RM ponderada em T1 mostrando tumor no clivus, com aumento heterogêneo de gadolínio e extensão para o seio cavernoso esquerdo.

**FIGURA 2** — Aspectos imagenológicos de condrossarcoma da base do crânio

Além disso, os ossos derivados de calcificação endocondral são os mais acometidos pelo Condrossarcoma. Quanto à localização anatômica, o CS atinge principalmente a região metafisária, sendo que sua forma primária tem maior incidência em ossos da pelve, sendo o ilíaco o mais acometido, seguido de fêmur e úmero proximal, tibia e escápula, que contabilizam 75% das lesões. Casos raros relatam acometimento de ossos das mãos e pés e infere-se externamente raro seu surgimento em ossos craniofaciais e na coluna.<sup>2</sup>

### Classificação

Quanto à sua localização, o condrossarcoma pode ser classificado em primário central, secundário central, periférico secundário ou periosteal. Nesse viés, SC central é o subtipo com maior incidência (70%). As lesões primárias se formam a partir de um osso saudável, enquanto as secundárias despontam de uma lesão benigna cartilaginosa já existente, como osteocondromas, encondromas e condroblastomas. As lesões centrais, que se localizam na região intramedular do osso, podem ser primárias ou secundárias a um encondroma, enquanto as periféricas são secundárias a um osteocondroma localizando-se junto a cortical externa.<sup>5,6</sup>

Os Condrossarcomas são divididos ainda em graus

histológicos, segundo a OMS e os critérios de Evans, definindo gravidade e evolução clínica do paciente de acordo com o aumento do grau histológico, que é dividido em grau I, II e III respectivamente, dessa forma, pacientes com grau de histologia mais alto possuem pior prognóstico, pois este está associado a maior chance de metástases.<sup>4,7-9</sup>

#### **Estadiamento**

O estadiamento não segue o padrão convencional do TNM, mas segue o sistema proposto por Enneking: Grau I: indica um tumor de baixo grau sem metástase; Grau II: tumor de alto grau não metastático; Grau III: quando o tumor apresenta metástases à distância.<sup>10</sup>

#### **Clínica**

Os sintomas são pouco específicos, e a ausência desses não descarta a presença do tumor. Os principais sintomas descritos são o edema local, a dor que persiste a noite, interferindo no sono do paciente e fraturas patológicas no osso acometido.<sup>11</sup>

#### **Lesões precursoras**

##### **Encondromas**

Dentre as lesões precursoras, os encondromas e osteocondromas são as principais. Os encondromas são tumores benignos de origem na cartilagem, se desenvolvendo na cavidade medular, ocorrendo principalmente em ossos das mãos e pés. Quando há múltiplos encondromas em um local a patologia pode ser nomeada encondromatose múltipla a qual a forma mais comum é a doença de Ollier, que possui como critério diagnóstico ter diversas lesões nas mãos. Quando múltiplos encondromas estão associados a hemangiomas de partes moles a patologia passa a ser denominado síndrome de Maffucci.

Ambas as patologias são congênicas e genéticas, ocorrendo por mutações somáticas em genes que codificam as enzimas isocitrato desidrogenase 1 e 2, respectivamente. A maioria dos encondromas são assintomáticos, mas podem causar deformidade esquelética, diferença do comprimento de membros e risco de malignização para condrossarcoma. Quando lesão solitária, essa lesão precursora raramente se maligniza, mas quando se apresenta em várias lesões ou associadas à doença de Ollier ou síndrome de Maffucci a chance de se tornar um tumor maligno pode chegar até 50%. Ademais, lesões de pelve tem maior chance de malignização, enquanto as acrais raramente se transformam em Condrossarcoma. A transformação maligna tende a ocorrer após a maturidade óssea.<sup>3,5,10</sup>

##### **Osteocondromas**

Os osteocondromas são as principais lesões precursoras de condrossarcomas periféricos. A lesão é relacionada a placa de crescimento ósseo, sendo que o local mais acometido é ao redor do joelho. Nesse viés, pode ser dividido em séssil, com ampla ligação com o osso, ou pediculado. Assim como os encondromas, múltiplos osteocondromas podem ocorrer no mesmo local, denominando-se osteocondromatose múltipla. A

osteocondromatose múltipla é uma condição autossômica dominante com mutação na linha germinativa de genes supressores de tumor EXT1 ou EXT2. Os pacientes são majoritariamente assintomáticos, mas podem apresentar dor, deformidades e fraturas patológicas. A transformação maligna acontece somente em 5%. Nesse viés todos os condrossarcomas que surgem de um osteocondroma são considerados tumores periféricos secundários.<sup>1,12,13</sup>

#### **Diagnóstico**

Além da clínica, o diagnóstico depende de exames de imagem, sendo a radiografia o primeiro que deve ser solicitado para avaliação inicial. A radiografia é capaz de oferecer indícios de diagnóstico, extensão e tamanho do tumor. A tomografia computadorizada é o melhor exame para detectar a mineralização da matriz e a ressonância magnética determina extensão da doença medular e acometimento de partes moles. O PET Scan e a digitalização por fluorodeoxiglicose (FDG) são ótimos métodos para avaliar grau do tumor, diferenciar lesões benignas e malignas, identificar metástases e distinguir tumor recorrente de alteração pós-operatório.<sup>12-15</sup>

#### **Histologia**

A histopatologia do condrossarcoma caracteriza-se pelo aumento da celularidade e dos núcleos celulares, células binucleadas, pleomorfismo nuclear hiperromático e atípico. Pode haver ainda necrose e mitose com calcificação ou ossificação.<sup>16</sup>

Nesse íterim, os condrossarcomas podem ser divididos em convencional, células claras, desdiferenciado e mesenquimal. O condrossarcoma convencional representa 85% de todos os condrossarcomas enquanto o subtipo desdiferenciado e mesênquima são os mais agressivos.<sup>17</sup>

#### **Tratamento**

O tratamento do condrossarcoma depende do grau da lesão. Em lesões de baixo grau, se evidencia boa resposta à curetagens prolongadas, desde que não haja extensão para tecidos moles. Lesões de alto grau, por sua vez, consiste na amputação radical da região, com acompanhamento contínuo pós-operatório pela chance de metástases e recidivas.<sup>18</sup>

#### **Prognóstico**

O grau I, renomeado pela OMS em 2013 como tumor Cartilaginoso Atípico, tem baixo risco de metástases, mas com agressividade local importante, apresentando taxa de sobrevida de 83 a 95% em 10 anos; apesar da sua baixa mortalidade, existem áreas de difícil manejo como pelve e crânio que se caracterizam como a principal causa de morte nesse subtipo. O condrossarcoma grau II é mais celular com menor quantidade de matriz condrodistrofia que o Grau I com mitoses esparsas. O grau II possui 10 a 15% de chance de metástase, com sobrevida em 10 anos variando de 64 a 86%. As lesões caracterizadas como grau III apresentam múltiplas mitoses, pleomorfismo celular e matriz condral mais esparsa ou até ausente, possuem prognóstico desfavorável com sobrevida em 10 anos de até 55%. Vale salientar que em casos de

recidiva a grande maioria permanece com o mesmo subtipo histológico, entretanto até 13% dos casos podem ter apresentação em um grau histológico maior do que do tumor original.<sup>4,14,19</sup>

## Síndrome de Maffucci

### Introdução

A Síndrome de Maffucci (SM) é uma displasia mesodérmica não hereditária congênita associada a malformações venosas cutâneas com discondroplasia. A doença se manifesta pela presença de múltiplos condromas e hemangiomas sobre tecidos moles, afetando a pele, tecido subcutâneo e outros órgãos.

### Epidemiologia

Caracteriza-se por ser uma enfermidade rara com menos de 200 casos descritos pela literatura, não havendo estatísticas sobre sua epidemiologia e prevalência. Vale salientar que a SM ocorre sem distinção de raça, gênero ou predisposição genética.

### Fisiopatologia

Ademais, está relacionada a mutações em genes IDH1 e IDH2, que codificam a enzima isocitrato desidrogenase, sendo que o gene IDH1 tem como função participar do metabolismo da glicose e de ácidos graxos.<sup>20</sup>

O mecanismo de formação dos condrossarcomas pelo defeito na produção dessas enzimas ainda não está bem descrito pela literatura. Dentre os riscos da patologia, há 100% de chance de transformação maligna das lesões, que pode ocorrer na forma de condrossarcoma, angiosarcoma ou linfangiossarcoma.

Apesar de não ter sua fisiopatologia totalmente descrita até o presente momento, alguns autores pressupõem que a síndrome não seja causada por anormalidade cromossômica, enquanto outros propõem que se trate de uma displasia mesodérmica congênita. Matsumoto et al. relatou a presença da inversão do p11 e q21 no cromossomo 1 em um paciente com síndrome de maffucci. Já Nakayama et al. observou o excesso de heterocromatina em banda q também no cromossomo 1, mas isso pode ser um polimorfismo não patológico. Ademais, apesar de não haver anormalidade cromossômica relacionada ainda não se pode excluir a possibilidade de microdeleções ou mosaicismo.<sup>2,6,13,21</sup>

### Clínica

A clínica da Síndrome de Maffucci costuma aparecer na infância, em torno dos 4 anos de idade, manifestando-se como deformidades esqueléticas assimétricas, com diferenças em comprimento de membros necessitando de cirurgia ainda na primeira década de vida. Na adolescência múltiplos hemangiomas e condromas endógenos passam a aparecer, crescendo proporcionalmente junto à criança e não tendem a se resolver espontaneamente, sendo o principal sinal característico da patologia supracitada. Entretanto, 25% dos pacientes podem apresentar a patologia no nascimento ou até um ano de idade, com contratatura assimétrica das pernas, edema em mãos e pés e fraturas

patológicas. Além disso, outros achados cutâneos podem ser observados, como lesões pigmentares, em especial manchas café-com-leite. O trato gastrointestinal pode desenvolver anomalias vasculares.<sup>11,22-25</sup>

As anormalidades vasculares surgem como hemangiomas cavernosos ou flebectasia. Os hemangiomas cavernosos capilares expressam-se como manchas azul escuras na pele, ou nódulos compressivos e dolorosos surgindo de tecidos subcutâneos. Ademais, não é incomum o surgimento de hemangiomas profundos em lábios, orofaringe e no trato gastrointestinal no geral. Há a possibilidade de calcificação do hemangioma, formando flebolitos. A flebectasia, que consiste na dilatação anormal de veias, pode afetar um grande número de vasos, causando edema importante.<sup>16,26,27</sup>

Os encondromas são outra característica da clínica da síndrome de Maffucci, são tumores benignos formadores de tecido cartilaginoso, que aparecem com formato osteolítico na radiografia. Os encondromas podem ser unilaterais ou assimétricos, acometendo ossos como falanges, metacarpos, metatarsos e metáfise de ossos longos preferencialmente. Não obstante, pode afetar os ossos do crânio, invariavelmente ossos da base, já que esses ossos tem origem na matriz cartilaginosa, sendo o osso esfenoide o mais afetado tanto na síndrome de Maffucci como na síndrome de Ollier. A patologia afeta o crescimento normal dos ossos, levando a fraturas patológicas.<sup>9,22,28</sup>

Tumores mesodérmicos benignos e malignos também são relatados na literatura, sendo que a doença tem alto potencial maligno. O tumor maligno mais comum associado a Síndrome de maffucci é o condrossarcoma, mas podem surgir fibrossarcomas, osteossarcoma, linfangiossarcoma, tumores de ovário, angiosarcoma e tumores não mesodérmicos como gliomas e adenocarcinomas de pâncreas. Nos condrossarcomas de base de crânio, as lesões normalmente emergem das sincondroses esfeno petrosa e da região paraselar, essas lesões em geral são malignas de células produtoras de cartilagem, insidiosas, que podem não desenvolver ou gerar sintomas somente após muitos anos de doença. Esses tumores comumente têm envolvimento de nervos, com imunohistoquímica positiva para vitamina e proteína S100.<sup>21,22,24,29,30</sup>

### Diagnóstico diferencial

A Síndrome de Maffucci tem como principal diagnóstico diferencial a Síndrome de Ollier. Outras patologias também devem ser pensadas diante do quadro apresentado, como o sarcoma de kaposi, síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber, síndrome de Proteus, doença de Gorham e síndrome de Blue Bleb Rubber Nevus.

### Tratamento

O manejo da síndrome de Maffucci consiste no alívio dos sintomas e na detecção precoce de lesões malignas. O tratamento cirúrgico das lesões, assim como a escleroterapia, irradiação e cirurgia para as anormalidades vasculares são descritas e podem ser indicadas. Lesões ósseas e de tecidos moles que apresentem dor sem um antecedente traumático

devem ser biopsiadas e o risco de malignidade deve ser suspeitado.<sup>31-33</sup>

### Prognóstico

O prognóstico na Síndrome de Maffucci é, na maioria das vezes, igual ao de pessoas sem comorbidades. Entretanto, a sobrevida pode ser alterada pela presença de transformação maligna das lesões, assim como pela extensão do esqueleto que é acometido.<sup>32,34</sup>

### Síndrome de Maffucci e condrossarcoma

#### Introdução

Dentre as síndromes que possuem associação com condrossarcoma, pôde-se citar a Síndrome de Maffucci e a Síndrome de Ollier (SO). A SM se distingue da de Ollier pelo fato de que a SM apresenta lesões vasculares, como hemangiomas associadas a lesões de tecidos moles, o que não é presente na SO.<sup>35</sup>

#### Risco de malignização da Síndrome de Maffucci

Em relação ao encondroma na Síndrome de Maffucci, esse tende a crescer lentamente, com sintomas brandos como edema local, associado a dor leve e calor ou ainda com a ocorrência de fraturas patológicas. É comum o acometimento de osso ilíaco, com metástases para os pulmões. Tumores adicionais também são relatados na literatura da síndrome de Maffucci, como linfangioma, gliomas, leucemia mieloide aguda e fibrossarcoma ovariano.<sup>36</sup>

#### Tratamento do condrossarcoma

O tratamento de escolha para o condrossarcoma intracraniano envolve a excisão cirúrgica completa. Entretanto, é comum que essa esteja envolvida em estruturas neuromusculares e ainda se tenha dificuldade para acessar o local da lesão. Paralisias nervosas são frequentes tanto na clínica da patologia como complicações pós-operatórias. Quanto a cirurgia, seu principal objetivo é a ressecção RO da lesão, e quando isso não for possível o debulking, que consiste na ressecção do tumor de forma mais ampla possível, nesse ínterim, por se tratar de uma cirurgia agressiva a ressecção grosseira total e a citorredução máxima segura devem ser analisadas quanto a risco e benefício para o paciente devido a morbidade associada a cirurgia. Os objetivos podem ser alcançados usando técnicas cirúrgicas de base de crânio, com um período longo de follow up, para ter certeza de que o tumor foi totalmente removido. Os condrossarcomas possuem crescimento lento mas com chance de recidiva, portanto o seguimento clínico e radiográfico torna-se um ato imprescindível.<sup>37,38</sup>

Para o condrossarcoma, normalmente não há quimioterapia efetiva. A radioterapia não é o tratamento inicial de escolha, mas gera diminuição progressiva na história natural de crescimento dos condrossarcomas, dessa forma, muitos autores acreditam que sua escolha como tratamento deve ser individualizado e seleta para alguns pacientes. Pacientes com doença progressiva sintomática podem optar por cirurgias repetidas, radioterapia ou ambas para aumentar a sobrevida. Alguns autores acreditam que a radioterapia tem maior

efetividade em tumores iniciais e menores, devido a alta taxa de recidiva e de tumor residual. Atualmente, há um aumento da prevalência do uso da radiocirurgia antes da ressecção inicial quando comparado a conduta expectante mas nenhuma pesquisa demonstra a comparação de sucesso entre as técnicas supracitadas. A radioterapia com feixe de prótons e a radioterapia consistem em tratamentos promissores na terapia adjuvante, principalmente nas lesões de base de crânio. A ajudância, antes apenas utilizada para evitar a progressão de lesões sintomáticas e recorrentes, hoje tem se tornado mais comum, sendo que a radioterapia sempre deve ser utilizada se a imagem da ressonância magnética pós cirúrgica demonstrar restos do tumor não retirados na cirurgia.<sup>7,12,13,35</sup>

### Prognóstico

A taxa de controle da doença em 10 anos é estimada em 98% se for realizada terapia neoadjuvante em pacientes com baixo grau. Refere-se uma sobrevida de 5 anos de 93%. Entretanto, considera-se que essas estimativas podem ser alteradas devido a outras comorbidades associadas à própria síndrome de Maffucci que não estão relacionadas ao tumor, como descreve Dini e colaboradores.<sup>12,13,36</sup>

#### Afiliação dos autores:

<sup>1</sup>Centro Avançado de Neurologia e Neurocirurgia (CEANNE), Porto Alegre, RS, PR, Brasil;

<sup>2</sup>Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil;

<sup>3</sup>Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil

#### Correspondência

Gustavo Rassier Isolan  
Email: gisolan@yahoo.com.br

Conflito de interesse: Nenhum

Financiamento: Nenhum

#### Como citar:

Solek CC, Gonçalves RF, Ribas Filho JM, Malafaia O, Isolan PMBS, Nogueira GN, dos Santos RS, Garcia AC, Jaworski PE, Budel VM, Caron VF, Isolan GR. Condrossarcoma da base do crânio descoberto incidentalmente através de Síndrome de Maffucci. *BioSCIENCE*. 2024;82(S1):e007

#### Contribuição dos autores

Conceituação: Camila Caetano Solek, Rafaela Fernandes Gonçalves  
Investigação: Jurandir Marcondes Ribas Filho, Osvaldo Malafaia  
Supervisão: Paola Maria Brolin Santis Isolan, Guilherme Nobre Nogueira  
Redação (esboço original): Gustavo Rassier Isolan  
Redação (revisão e edição): Todos os autores

Recebido em: 23/04/2024

Aceito em: 28/05/2024

## REFERÊNCIAS

1. Ahmed AR, Tan TS, Unni KK, Collins MS, Wenger DE, Sim FH. Secondary chondrosarcoma in osteochondroma: report of 107 patients. *Clin Orthop Relat Res*. 2003;(411):193-206. Doi: 10.1097/01.blo.0000069888.31220.2b
2. Ahmed SK, Lee WC, Irving RM, Walsh AR. Is Ollier's disease an understaging of Maffucci's syndrome? *J Laryngol Otol*. 1999;113(9):861-4. Doi: 10.1017/s0022215100145438
3. Altay M, Bayrakci K, Yildiz Y, Erekul S, Saglik Y. Secondary chondrosarcoma in cartilage bone tumors: report of 32 patients. *J Orthop Sci*. 2007;12(5):415-23. Doi: 10.1007/s00776-007-1152-z
4. Angelini A, Guerra G, Mavrogenis AF, Pala E, Picci P, Ruggieri P. Clinical outcome of central conventional chondrosarcoma: Central Conventional Chondrosarcoma. *J Surg Oncol*. 2012;106(8):929-37. Doi: 10.1002/jso.23173
5. Chow WA. Chondrosarcoma: biology, genetics, and epigenetics. *F1000Res*. 2018;7:1826. Doi: 10.12688/f1000research.15953.1

6. Jain V, Oliveira I, Chavda A, Khoo M, Saifuddin A. MRI differentiation of low-grade and high-grade chondrosarcoma of the shoulder girdle, chest wall and pelvis: a pictorial review based on 111 consecutive cases. *Br J Radiol.* 2021;94(1126):20201404. Doi: 10.1259/bjr.20201404
7. Austin-Seymour M, Munzenrider J, Goitein M, Verhey L, Urie M, Gentry R, et al. Fractionated proton radiation therapy of chordoma and low-grade chondrosarcoma of the base of the skull. *J Neurosurg.* 1989;70(1):13-7. Doi: 10.3171/jns.1989.70.1.0013
8. Auyeung J, Mohanty K, Tayton K. Maffucci lymphangioma syndrome: an unusual variant of Ollier's disease, a case report and a review of the literature. *J Pediatr Orthop B.* 2003;12(2):147-50. Doi: 10.1097/01.bpb.0000049563.52224.ef
9. Bertucci V, Krafchik BR. What syndrome is this? Ollier disease + vascular lesions: Maffucci syndrome. *Pediatr Dermatol.* 1995;12(1):55-8. Doi: 10.1111/j.1525-1470.1995.tb00127.x
10. Bovee JV, Cleton-Jansen AM, Wuyts W, Caethoven G, Taminiau AH, Bakker E, et al. EXT-mutation analysis and loss of heterozygosity in sporadic and hereditary osteochondromas and secondary chondrosarcomas. *Am J Hum Genet.* 1999;65(3):689-98. Doi: 10.1086/302532
11. Leddy LR, Holmes RE. Chondrosarcoma of bone. *Cancer Treat Res.* 2014;162:117-30. Doi: 10.1007/978-3-319-07323-1\_6
12. Crockard HA, Cheeseman A, Steel T, Revesz T, Holton JL, Plowman N, et al. A multidisciplinary team approach to skull base chondrosarcomas. *J Neurosurg.* 2001;95(2):184-9. Doi: 10.3171/jns.2001.95.2.0184
13. Dini LI, Isolani GR, Saraiva GA, Dini SA, Gallo P. Maffucci's syndrome complicated by intracranial chondrosarcoma: two new illustrative cases. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007;65(3B):816-21. Doi: https://doi.org/10.1590/S0004-282X2007000500016
14. Evans HL, Ayala AG, Romsdahl MM. Prognostic factors in chondrosarcoma of bone: a clinicopathologic analysis with emphasis on histologic grading. *Cancer.* 1977;40(2):818-31. Doi: 10.1002/1097-0142(197708)40:2<818::aid-cncr2820400234>3.0.co;2-b
15. Feldman F, Heertum RV, Saxena C, Parisien M. 18FDG-PET applications for cartilage neoplasms. *Skeletal Radiol.* 2005;34(7):367-74. Doi: 10.1007/s00256-005-0894-y
16. Mavrogenis AF, Gambarotti M, Angelini A, Palmerini E, Staats EL, Ruggieri P, et al. Chondrosarcomas revisited. *Orthopedics.* 2012;35(3):e379-90. Doi: 10.3928/01477447-20120222-30
17. Feldman F, VanHeertum R, Saxena C. 18Fluoro-deoxyglucose positron emission tomography evaluation of benign versus malignant osteochondromas: preliminary observations. *J Comput Assist Tomogr.* 2006;30(5):858-64. Doi: 10.1097/01.rct.0000228160.86096.ca
18. Goud AL, Wuyts W, Bessems J, Bramer J, Woude HJVD, Ham J. Intraosseous atypical chondroid tumor or chondrosarcoma grade 1 in patients with multiple osteochondromas. *J Bone Joint Surg Am.* 2015;97(1):24-31. Doi: 10.2106/JBJS.N.00121
19. Grimer RJ, Gosheger G, Taminiau A, Biau D, Matejovsky Z, Kollender Y, et al. Dedifferentiated chondrosarcoma: prognostic factors and outcome from a European group. *Eur J Cancer.* 2007;43(14):2060-5. Doi: 10.1016/j.ejca.2007.06.016
20. Guo W, Li D, Tang X, Ji T. Surgical treatment of pelvic chondrosarcoma involving periacetabulum: Surgery for Periacetabular Chondrosarcoma. *J Surg Oncol.* 2010;101(2):160-5. Doi: 10.1002/jso.21442
21. Kaplan RP, Wang JT, Amron DM, Kaplan L. Maffucci's syndrome: two case reports with a literature review. *J Am Acad Dermatol.* 1993;29(5 Pt 2):894-9. Doi: 10.1016/0190-9622(93)70265-u
22. Lee NH, Choi EH, Choi WK, Lee SH, Ahn SK. Maffucci's syndrome with oral and intestinal haemangioma. *Br J Dermatol.* 1999;140(5):968-9. Doi: 10.1046/j.1365-2133.1999.02840.x
23. Littrell LA, Wenger DE, Wold LE, Bertoni F, Unni KK, White LM, et al. Radiographic, CT, and MR imaging features of dedifferentiated chondrosarcomas: a retrospective review of 174 de novo cases. *Radiographics.* 2004;24(5):1397-409. Doi: 10.1148/rg.245045009
24. Loewinger RJ, Lichtenstei JR, Dodson WE, Eisen AZ. Maffucci's syndrome: a mesenchymal dysplasia and multiple tumour syndrome. *Br J Dermatol.* 1977;96(3):317-22. Doi: 10.1111/j.1365-2133.1977.tb06145.x
25. Lv H, Jiang H, Zhang M, Luo H, Hong Z, Yang H, et al. Maffucci syndrome complicated by giant chondrosarcoma in the left ankle with an IDH1 R132C mutation: a case report. *World J Surg Oncol.* 2022;20(1):218. Doi: 10.1186/s12957-022-02686-z
26. McDermott AL, Dutt SN, Chavda SV, Morgan DW. Maffucci's syndrome: clinical and radiological features of a rare condition. *J Laryngol Otol.* 2001;115(10):845-7. Doi: 10.1258/0022215011909152
27. Mellon CD, Carter JE, Owen DB. Ollier's disease and Maffucci's syndrome: distinct entities or a continuum. Case report: enchondromatosis complicated by an intracranial glioma. *J Neurol.* 1988;235(6):376-8. Doi: 10.1007/BF00314239
28. Murphey MD, Walker EA, Wilson AJ, Kransdorf MJ, Temple HT, Gannon FH. From the archives of the AFIP: imaging of primary chondrosarcoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 2003;23(5):1245-78. Doi: 10.1148/rg.235035134
29. Pannier S, Legeai-Mallet L. Hereditary multiple exostoses and enchondromatosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22(1):45-54. Doi: 10.1016/j.berh.2007.12.004
30. Pedrini E, Jennes I, Tremosini M, Milanesi A, Mordenti M, Parra A, et al. Genotype-Phenotype Correlation Study in 529 Patients with Multiple Hereditary Exostoses: Identification of "Protective" and "Risk" Factors. *J Bone Joint Surg Am.* 2011;93(24):2294-302. Doi: 10.2106/JBJSJ.00949.
31. Prokopchuk O, Andres S, Becker K, Holzapfel K, Hartmann D, Friess H. Maffucci syndrome and neoplasms: a case report and review of the literature. *BMC Res Notes.* 2016;9(1):126. Doi: 10.1186/s13104-016-1913-x
32. Ramina R, Coelho-Neto M, Meneses MS, Pedrozo AA. Maffucci's syndrome associated with a cranial base chondrosarcoma: case report and literature review. *Neurosurgery.* 1997;41(1):269-72. Doi: 10.1097/00006123-199707000-00046
33. Reuter K, Weber AL. Parasellar chondrosarcoma in a patient with Ollier's disease. *Neuroradiology.* 1981;22:151-4. Doi: 10.1007/BF00346758
34. Richardson MS. Pathology of skull base tumors. *Otolaryngol Clin North Am.* 2001;34(6):1025-42. Doi: 10.1016/s0030-6665(05)70363-7
35. Robinson D, Tieder M, Halperin N, Burshtein D, Nevo Z. Maffucci's syndrome--the result of neural abnormalities? Evidence of mitogenic neurotransmitters present in enchondromas and soft tissue hemangiomas. *Cancer.* 1994;74(3):949-57. Doi: 10.1002/1097-0142(19940801)74:3<949::aid-cncr2820740325>3.0.co;2-y
36. Rosenberg AE, Nielsen GP, Keel SB, Renard LG, Fitzek MM, Munzenrider JE, et al. Chondrosarcoma of the base of the skull: a clinicopathologic study of 200 cases with emphasis on its distinction from chordoma. *Am J Surg Pathol.* 1999;23(11):1370-8. Doi: 10.1097/0000478-199911000-00007
37. Seçkin U, Borman P, Ozoran K. Clinical images: Maffucci's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2000;43(8):1672.
38. Shepherd V, Godbolt A, Casey T. Maffucci's syndrome with extensive gastrointestinal involvement. *Australas J Dermatol.* 2005;46(1):33-7. Doi: 10.1111/j.1440-0960.2005.00133.x