

Síndrome de Maffucci e condrossarcoma

Maffucci Syndrome and chondrossarcoma

Camila Caetano Solek^{1,2}, Rafaela Fernandes Gonçalves^{1,2}, Jurandir Marcondes Ribas Filho^{1,2}, Osvaldo Malafaia^{1,2}, Paola Maria Brolin Santis Isolan¹, Guilherme Nobre Nogueira^{1,3}, Ricardo Silva dos Santos¹, Vinícius Ferreira Caron², João Mario Clementin de Andrade², Patricia Martin², Anber Ancel Tanaka², Irlena Monica Wisniewska de Moura², Gustavo Rassier Isolan^{1,2}

RESUMO

Introdução: A síndrome de Maffucci caracteriza-se por múltiplos encondromas subcutâneos e pode ser complicada por condrossarcoma da base do crânio, tumor maligno raro, mas produtor de matriz cartilaginosa que invade a cortical óssea e o tecido medular.

Objetivo: Revisar essa síndrome e sua correlação com condrossarcoma.

Método: Revisão narrativa baseada em informações publicadas com material para leitura e análise selecionado em editoras virtuais, SciELO, BVS - Biblioteca Virtual em Saúde, Pubmed e Scopus. Inicialmente foi realizada busca por descritores relacionados ao tema, existentes no DeCS/MESH utilizando os seguintes termos: "tumor da base do crânio, condrossarcoma, síndrome de Maffucci" e seus correspondentes em inglês com busca AND ou OR, considerando o título e/ou resumo.

Resultado: Após análise dos artigos pertinentes foram selecionados 40 artigos que foram incluídos nesta revisão.

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. Condrossarcoma. Síndrome de Maffucci.

Mensagem Central

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

Perspectiva

Deve-se ter alto grau de suspeita de lesões da base do crânio em pacientes com síndrome de Maffucci. A taxa de controle da doença em 10 anos é estimada em 98% se for realizada terapia neoadjuvante em pacientes com baixo grau. Entretanto, considera-se que essa estimativa pode ser alterada devido a outras comorbidades associadas à própria SM que não estão relacionadas ao tumor.

ABSTRACT

Introduction: Maffucci syndrome is characterized by multiple subcutaneous enchondromas and can be complicated by skull base chondrosarcoma, a rare malignant tumor that produces a cartilaginous matrix that invades the cortical bone and medullary tissue.

Objective: To review this syndrome and its correlation with chondrosarcoma.

Method: Narrative review based on published information with material for reading and analysis selected from virtual publishers, SciELO, VHL - Virtual Health Library, Pubmed and Scopus. Initially, a search was carried out for descriptors related to the topic, existing in DeCS/MESH using the following terms: "skull base tumor, chondrosarcoma, Maffucci syndrome" with AND or OR search, considering the title and/or summary.

Result: After analyzing the relevant articles, 40 articles were selected and included in this review.

Conclusion: Skull base lesions should be highly suspected in patients with Maffucci syndrome.

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

INTRODUÇÃO

A síndrome de Maffucci (SM) se caracteriza por múltiplos encondromas subcutâneos e pode ser complicada por condrossarcoma (CS) da base do crânio. Ele é tumor maligno raro, com incidência de 3-8 a cada 1.000.000 habitantes e produtor de matriz cartilaginosa que invade a cortical óssea e o tecido medular, representando 20% de todos os tumores ósseos; é o segundo tumor ósseo mais comum, atrás somente do osteossarcoma.¹ Possui pico de incidência entre os 40-60 anos, afetando igualmente homens e mulheres com a proporção 1:1. Pacientes com SM e doença de Ollier têm risco maior de desenvolver CS que a população em geral.²⁻⁴

Ossos derivados de calcificação endocondral são os mais acometidos pelo CS, e quanto à sua localização anatômica, ele atinge principalmente a região metafisária. Em sua forma primária tem maior incidência em ossos da pelve, sendo o íliaco o mais acometido, seguido do fêmur, úmero proximal, tíbia e escápula, que contabilizam 75% das lesões. Casos raros relatam acometimento de ossos das mãos e pés e raramente seu surgimento ocorre em ossos craniofaciais e coluna.²

Esta revisão foi feita com a intenção de atualizar os conhecimentos sobre SM e CS por serem eles temas restritos a poucos casos na literatura e conseqüentemente existem incertezas na conduta a ser utilizada em casos que possam surgir no dia a dia do médico.

MÉTODO

Revisão narrativa baseada em informações publicadas com material para leitura e análise selecionado em editoras virtuais, SciELO, BVS - Biblioteca Virtual em Saúde, Pubmed e Scopus. Inicialmente foi realizada busca por descritores relacionados ao tema, existentes no DeCS/MESH utilizando os seguintes termos: "tumor da base do crânio, condrosarcoma, síndrome de Maffucci" e seus correspondentes em inglês "skull base tumor, chondrosarcoma, Maffucci's syndrome" com busca AND ou OR, considerando o título e/ou resumo. Após análise dos artigos pertinentes foram selecionados 40 artigos.

DISCUSSÃO

O condrossarcoma

Condrossarcoma (CS) pode ser classificado em primário central, secundário central, periférico secundário ou periosteal sendo que o SC central é o subtipo com maior incidência (70%). As lesões primárias se formam a partir de osso saudável, enquanto as secundárias despontam de 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 ao encondroma, enquanto as periféricas são secundárias ao osteocondroma localizando-se junto a cortical externa.^{5,6}

CSs são divididos 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. É de se entender que aqueles com grau mais alto possuem pior prognóstico.^{4,7-9}

O estadiamento não segue o padrão convencional do TNM, mas o sistema proposto por Enneking. Nesse sistema, o grau I é dado ao tumor de baixo grau sem metástase; o grau II ao de alto grau não metastático; e o grau III na ocorrência de metástase à distância.¹⁰

Lesões precursoras

Encondromas

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

Ambas as doenças 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 tumor maligno pode chegar até 50%. Ademais, lesões de pelve têm maior chance de malignização, enquanto as sacrais raramente se transformam em CSs. A transformação maligna tende a ocorrer após a maturidade óssea.^{3,5,10,11}

Osteocondromas

Os osteocondromas são as principais lesões precursoras de condrossarcomas periféricos. A lesão é relacionada à placa de crescimento ósseo, sendo que o local mais acometido é ao redor do joelho. Nesse viés, pode ser dividida em séssil, com ampla ligação com o osso, ou pediculada. Assim como os encondromas, múltiplos osteocondromas podem ocorrer no mesmo local, denominando-se osteocondromatose múltipla, que é 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 CSs que surgem de osteocondroma são considerados tumores periféricos secundários.^{1,12,13}

Clínica e diagnóstico

Os sintomas são pouco específicos, e a ausência deles não descarta a presença do tumor. Os principais sintomas descritos são: edema local, dor que persiste a

noite interferindo no sono, e fraturas patológicas no osso acometido.¹¹

Além da clínica, o diagnóstico depende de exames de imagem, sendo a radiografia o primeiro que deve ser solicitado para avaliação inicial. Ela 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 para determinar extensão da doença medular e acometimento de partes moles. PET Scan e a digitalização por fluorodeoxiglicose (FDG) são bons métodos para avaliar grau do tumor, diferenciar lesões benignas e malignas, identificar metástases e distinguir tumor recorrente de alteração pós-operatório.¹²⁻¹⁵

Histopatologia do CS caracteriza-se pelo aumento da celularidade e dos núcleos celulares, células binucleadas, pleomorfismo nuclear hiper Cromático e atípico. Pode haver ainda necrose e mitose com calcificação ou ossificação.¹⁶ CSs podem ser divididos em convencional, células claras, desdiferenciado e mesenquimal. O convencional representa 85% de todos os CSs, enquanto o subtipo desdiferenciado e mesênquima são os mais agressivos.¹⁷

Tratamento e prognóstico

O tratamento do condrossarcoma depende do grau da lesão. Em lesões de baixo grau, se evidenciam boas respostas à curetagens prolongadas, desde que não haja extensão para tecidos moles. Lesões de alto grau, por sua vez, requerem amputação radical da região, com acompanhamento contínuo pós-operatório pela chance de metástases e recidivas.¹⁸

Quanto ao prognóstico, o grau I, renomeado pela OMS em 2013 como "Tumor cartilaginosa atípico", tem baixo risco de metástases, mas com agressividade local importante, apresentando taxa de sobrevida de 83-95% 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. CS grau II é mais celular com menor quantidade de matriz condrodistrofia que o grau I com mitoses esparsas. e possui 10-15% de chance de metástase, com sobrevida em 10 anos variando de 64-86%. 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 grau histológico maior do que do tumor original.^{4,14,19}

O tratamento de escolha para o CS intracraniano envolve a excisão cirúrgica completa. Entretanto, é comum que ele esteja envolvido em estruturas neuromusculares e ainda que se tenha dificuldade para acessar o local da lesão. Paralisias nervosas são frequentes tanto na clínica como complicações pós-operatórias. Quanto ao tratamento cirúrgico, 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 operação agressiva, a ressecção grosseira total e a citorredução máxima segura devem ser analisadas quanto ao risco e benefício para o paciente devido a morbidade associada ao procedimento. Os objetivos podem ser alcançados usando técnicas cirúrgicas de base de crânio, com período longo de follow-up, para ter certeza de que o tumor foi totalmente removido. Os CSs possuem crescimento lento, mas com chance de recidiva; portanto, os seguimentos clínico e radiológico tornam-se atos imprescindíveis.^{20,21}

Para o CS, normalmente não há quimioterapia efetiva. A radioterapia não é o tratamento inicial de escolha, mas gera diminuição progressiva na história natural de crescimento; dessa forma, muitos autores acreditam que sua escolha como tratamento deve ser individualizado e seletiva para alguns pacientes. Aqueles com doença progressiva sintomática podem optar por operações repetidas, radioterapia ou ambas para aumentar a sobrevida. Alguns autores acreditam que a radioterapia tem maior efetividade em tumores iniciais e menores, devido à alta taxa de recidiva e de tumor residual. Atualmente, há aumento da prevalência do uso da radiocirurgia antes da ressecção inicial quando comparado à conduta expectante, mas nenhuma pesquisa demonstra a comparação de sucesso entre essas técnicas. A radioterapia com feixe de prótons e a radioterapia consistem em tratamentos promissores na terapia adjuvante, principalmente nas lesões de base de crânio. Adjuvância, 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 operação.^{7,12,13,22}

A síndrome de Maffucci

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

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

Fisiopatologia

Ela está relacionada com 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.²³

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

Apesar de não ter sua fisiopatologia totalmente descrita, alguns autores pressupõem que SM não seja

causada por anormalidade cromossômica, enquanto outros propõem que se trate de displasia mesodérmica congênita. Ademais, apesar de não haver anormalidade cromossômica relacionada ainda não se pode excluir a possibilidade de microdeleções ou mosaicismo.^{2,6,13,24}

Clínica

A clínica costuma aparecer na infância, em torno dos 4 anos de idade, manifestando-se como deformidades esqueléticas assimétricas, com diferenças em comprimento de membros necessitando tratamento cirúrgico 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 doença. Entretanto, 25% dos pacientes podem apresentá-la no nascimento ou até 1 ano de vida, 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.^{11,25-28}

Anormalidades vasculares surgem, como hemangiomas cavernosos ou flebetasia. 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 flebetasia, que consiste na dilatação anormal de veias, pode afetar grande número de vasos, causando edema importante.^{16,29,30}

Os encondromas são outra característica da clínica da SM; 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 têm origem na matriz cartilaginosa, e o osso esfenoide é o mais afetado tanto na SM como na síndrome de Ollier. SM afeta o crescimento normal dos ossos, levando a fraturas patológicas.^{9,25,31}

Tumores mesodérmicos benignos e malignos também são relatados na literatura, sendo que a doença tem alto potencial maligno. O tumor maligno mais comum associado com SM é o condrossarcoma; mas, podem surgir fibrossarcomas, osteossarcoma, linfangiossarcoma, tumores de ovário, angiossarcoma e tumores não mesodérmicos, como gliomas e adenocarcinomas de pâncreas. Nos condrossarcomas de base de crânio, as lesões normalmente emergem das sincondroses esfenopetrosas e da região parasselar; estas, 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 imunistoquímica positiva para vitamina e proteína S100.^{24,25,27,32,33}

Diagnóstico diferencial

SM tem como principal diagnóstico diferencial a síndrome de Ollier. Outras doenças também devem ser pensadas, 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 SM consiste no alívio dos sintomas e na detecção precoce de lesões malignas. O tratamento cirúrgico das lesões, assim como a escleroterapia, irradiação e operações para as anormalidades vasculares são descritas e podem ser indicadas. Lesões ósseas e de tecidos moles que apresentem dor sem antecedente traumático devem ser biopsiadas e o risco de malignidade deve ser suscitado.³⁴⁻³⁶

Prognóstico

O prognóstico na SM 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.^{12,13,35,37,38}

CONCLUSÃO

Deve-se ter alto grau de suspeita de lesões da base do crânio em pacientes com SM. A taxa de controle da doença em 10 anos é estimada em 98% se for realizada terapia neoadjuvante em pacientes com baixo grau. Entretanto, considera-se que essa estimativa pode ser alterada devido a outras comorbidades associadas à própria SM que não estão relacionadas ao tumor.

Afiliação dos autores:

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

²Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil;

³Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil

Correspondência

Gustavo Rassier Isolan
Email: gisolari@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, Caron VF, de Andrade JMC, Martin P, Tanaka AA, de Moura IMW, Isolan GR. Síndrome de Maffucci e condrossarcoma. *BioSCIENCE*. 2024;82(S1):e008

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

- 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
- 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, Ereku 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, Wuyls 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. Chondrosarcoma 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, Wuyls 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. Seçkin U, Borman P, Ozoran K. Clinical images: Maffucci's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2000;43(8):1672.
21. 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
22. 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
23. 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
24. 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
25. 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
26. 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
27. Loewinger RJ, Lichtenstein 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
28. 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
29. 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
30. 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
31. 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
32. 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
33. Pedrini E, Jennes I, Tremosini M, Milanese 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/JBJS.J.00949.
34. 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
35. 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
36. Reuter K, Weber AL. Parasellar chondrosarcoma in a patient with Ollier's disease. *Neuroradiology.* 1981;22:151-4. Doi: 10.1007/BF00346758
37. Richardson MS. Pathology of skull base tumors. *Otolaryngol Clin North Am.* 2001;34(6):1025-42. Doi: 10.1016/s0030-6665(05)70363-7
38. 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: 10.1097/00000478-199911000-00007