

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**ESCOLA DE VETERINÁRIA**  
**Colegiado dos Cursos de Pós-Graduação em Ciência Animal**

Acácia Eduarda De Jesus Nascimento

**OSTEOCONDROMATOSE EM AGAPORNIS (*Agapornis fischeri*): REVISÃO DE  
LITERATURA E RELATO DE CASO**

**Belo Horizonte**  
**2024**

Acácia Eduarda de Jesus Nascimento

**OSTEOCONDROMATOSE EM AGAPORNIS (*Agapornis fischeri*): REVISÃO DE LITERATURA E RELATO DE CASO**

Monografia apresentada à Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção de título de Especialista – Residência em Medicina Veterinária.

Área de atuação: Patologia Animal

Tutora: Profa. Dra. Natália de Melo Ocarino

**Belo Horizonte**

**2024**

N244o Nascimento, Acácia Eduarda de Jesus, 1997-  
Osteocondromatose em Agapornis (Agapornis fischeri): Revisão de  
Literatura e Relato de Caso/ Acácia Eduarda de Jesus Nascimento.- 2024.  
49 f: il.

Orientadora: Natália de Melo Ocarino

Monografia apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária da UFMG,  
como requisito parcial para obtenção do título Especialista - Residência em  
Medicina Veterinária.

Área de concentração: Patologia Animal.

Bibliografia f. 41 a 48

Anexo: f.49.

1. Ave doméstica - Teses - 2. Patologia Veterinária - Teses - 3. Veterinária  
- Teses - I. Ocarino, Natália de Melo - II. Universidade Federal de Minas Gerais,  
Escola de Veterinária - III. Título.

Bibliotecária responsável Cristiane Patrícia Gomes CRB 2569  
Biblioteca da Escola de Veterinária, UFMG.

**PROGRAMA DE RESIDÊNCIA INTEGRADA EM MEDICINA VETERINÁRIA**

ATA DE DEFESA DE TCR DE ACACIA EDUARDA DE JESUS NASCIMENTO

Às 09 horas do dia 19/11/2024, reuniu-se, na Escola de Veterinária da UFMG a Banca Examinadora do Trabalho de Conclusão do Curso, para julgar em exame final, a defesa do TCR intitulado:

OSTEOCONDROMATOSE EM AGAPORNIS (Agapornis fischeri): REVISÃO DE LITERATURA E RELATO DE CASO

\_\_\_\_\_, como requisito final para a obtenção do Título de Especialista em **PATOLOGIA ANIMAL**.

Abrindo a sessão, o Presidente da Banca, NATALIA DE MELO OCARINO, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares da Defesa do TCR, passou a palavra ao candidato(a), para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa do(a) candidato(a). Logo após, a Banca se reuniu, sem a presença do(a) candidato(a) e do público, para julgamento da TCR, tendo sido atribuídas as seguintes indicações:

	Aprovada	Reprovada
Profa. NATALIA DE MELO OCARINO	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Profa. ROGERIA SERAKIDES	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ms. FELIPE MARTINS PASTOR	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Pelas indicações, o (a) candidato (a) foi considerado (a):  Aprovado

Nota:  Reprovado  
Nota: 90,0

Para concluir o Programa, o(a) candidato(a) deverá entregar a versão final do TCR no repositório da UFMG, acatando, se houver as modificações sugeridas pela banca, Para tanto terá o prazo máximo de 30 dias a contar da data da defesa.

O resultado final, foi comunicado publicamente ao(a) candidato(a) pelo Presidente da Banca. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a reunião e lavrou a presente ata, que será assinada por todos os membros participantes da Banca Examinadora.

Belo Horizonte, 19 de novembro de 2024.

Assinatura dos membros da Banca:

*Felipe Martins Pastor*

*Natalia de Melo Ocarino*

*Rogéria Serakides*

## AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter realizado meu sonho exatamente no tempo certo, e me ensinar sobre paciência e destino, por ter me sustentado de todas as formas possíveis. Obrigado por todos os “sins” e, principalmente, por todos os “nãos”; pelo Seu amor infinito e incondicional, apesar de todas as minhas birras e querer fazer as coisas do meu jeito.

À minha mãe, Antonita, minha coroa, por todo incentivo, paciência, amor e cuidado. Ao meu pai, Sérgio, por todo amor, carinho e dedicação. O universo continua conspirando a meu favor. Agradeço por todas as orações, minha vida depende disso, vocês sabem. Obrigada por me apoiarem sempre que quero fazer algo novo, ou quando quero desistir e mudar os planos novamente. A distância continua aumentando, junto com a saudade. Só Deus sabe a próxima quilometragem.

Às minhas irmãs, Laiana e Safira, meu eterno trio de fofoca, por todo amor, apoio, incentivo, companheirismo e todos os momentos juntas. É estranho até hoje não ver vocês presencialmente todos os dias.

À Gabi, Tita e Lari por sempre estarem presentes, por toda amizade, paciência e amor. Independentemente de onde quer que estejamos, estou sempre enviando amor.

À minha professora e orientadora Natália, por todo incentivo, orientação, apoio, dedicação e carinho. A todos os professores, em especial, Rogéria, Felipe, Roselene, Ayisa, Renato, Roberto por todo ensinamento e pelo apoio constante.

À Nayara, minha R'irmã. É tão bom trabalhar e conviver com você que não tenho palavras que expressem a imensidão desse sentimento. Obrigada por estar sempre presente, seja para tomar café, passear, almoçar, chorar, sorrir ou simplesmente se sentar ao meu lado. Te amo e te quero todo o bem desse mundo.

Às minhas R2's, Camila e Lorena, por toda paciência e carinho, muito obrigada por todos os ensinamentos e todos os momentos juntas.

Aos meus R1's, Caio e Taty, obrigada pela paciência e oportunidade de aprender junto com vocês, bom demais conviver e aprender junto com vocês.

Agradeço a todos os funcionários, em especial a Val, Leimar, Luiz, Vita e Cida, por todo suporte, apoio e colaboração. Agradeço aos estagiários, Fernanda, Gabriel A., Gabriel B., João, Gabi, Alana, Taty, Arthur, Caio, Monique e Isa, cada um de vocês contribuiu de maneira única e especial nessa jornada.

Agradeço à Universidade Federal de Minas Gerais e ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, por todo suporte e infraestrutura.

Agradeço ao Ministério da Educação pela bolsa concedida.

Gostaria de expressar minha sincera gratidão a todas as pessoas que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho. Este trabalho de Conclusão de Residência é resultado de um esforço coletivo, e sou profundamente grata por todo apoio recebidos ao longo desta jornada.

## RESUMO

A osteocondromatose é uma neoplasia óssea benigna que se caracteriza pelo desenvolvimento de múltiplos osteocondromas, afetando principalmente ossos que se desenvolvem por ossificação endocondral, como os ossos longos. O envolvimento de ossos que passam por ossificação intramembranosa é raro. Em animais domésticos, não há predisposição racial ou sexual, e a etiopatogênese dessa condição permanece desconhecida. Embora a osteocondromatose seja descrita em várias espécies, incluindo humanos, cavalos, cães, roedores e felinos, os relatos da doença em aves são raros. De acordo com nosso conhecimento, este é o primeiro relato de osteocondromatose em aves com envolvimento de ossos formados não somente por ossificação endocondral, como também por ossificação intramembranosa. O objetivo deste estudo foi revisar a osteocondromatose, seus aspectos clínicos, epidemiológicos e patológicos, e relatar um caso raro em agapornis (*Agapornis fischeri*) com envolvimento de ossos dos processos de ossificação endocondral e intramembranosa. Uma fêmea de agapornis, com aproximadamente três anos de idade, foi encaminhada ao setor de Patologia da Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais para necropsia. O animal apresentou histórico de apatia, dificuldade respiratória e alimentar, e incapacidade de voar. Macroscopicamente, foram observados massas multinodulares expansivas de tamanhos e graus de dureza variados, no esterno, crânio, articulação radiocárpica direita, ulna, úmero, costelas e vértebras. Ao exame radiográfico pós-morte, os nódulos apresentaram graus variados de radiopacidade. Microscopicamente, os nódulos neoplásicos estavam quase sempre localizados na superfície cortical dos ossos afetados e eram compostos por uma camada de condrócitos em diferentes fases de diferenciação, predominantemente hipertrofiados e bem diferenciados. Adjacente ao tecido cartilaginoso neoplásico, foi observada matriz osteoide ou tecido ósseo trabecular maduro e mineralizado, formado por ossificação endocondral. Dentro da neoplasia, por entre o tecido ósseo trabecular, foram observados tecido hematopoiético e tecido adiposo. Com base nas características radiográficas, macroscópicas e microscópicas, foi firmado o diagnóstico de osteocondromatose. Apesar de ser uma neoplasia rara em aves, o osteocondroma deve ser incluído nos diagnósticos diferenciais das neoplasias ósseas primárias, especialmente em aves de cativeiro.

**Palavras-chave:** aves domésticas; neoplasias ósseas; osteocondroma; patologia de aves.

## ABSTRACT

*Osteochondromatosis is a benign bone neoplasm that manifests through the development of multiple osteochondromas, primarily affecting bones that develop by endochondral ossification, such as long bones. Involvement of bones that undergo intramembranous ossification is rare. In domestic animals, there is no racial or sexual predisposition, and the etiopathogenesis of this condition remains unknown. Although osteochondromatosis has been described in various species, including humans, horses, dogs, rodents, and felines, reports of the disease in birds are rare. To our knowledge, this is the first report of osteochondromatosis in birds involving bones formed not only by endochondral ossification but also by intramembranous ossification. The aim of this study was to review osteochondromatosis, its clinical, epidemiological, and pathological aspects, and to report a rare case in a lovebird (*Agapornis fischeri*) involving both endochondral and intramembranous ossification bones. A female lovebird, approximately three years old, was referred to the Pathology Department of the Veterinary School at the Federal University of Minas Gerais for necropsy. The bird had a history of apathy, respiratory and feeding difficulties, and an inability to fly. Macroscopically, expansive multinodular enlargements of varying sizes and degrees of hardness were observed in the sternum, skull, right radiocarpal joint, ulna, humerus, ribs, and vertebrae. Post-mortem radiographic examination revealed nodules with varying degrees of radiopacity. Microscopically, the neoplastic nodules were almost always located on the cortical surface of the affected bones and were composed of a layer of chondrocytes in different stages of differentiation, predominantly hypertrophic and well differentiated. Adjacent to the neoplastic cartilaginous tissue, osteoid matrix or mature, mineralized trabecular bone tissue, formed by endochondral ossification, was observed. Hematopoietic tissue and adipose tissue were observed among the trabecular bone within the neoplasm. Based on radiographic, macroscopic, and microscopic characteristics, a diagnosis of osteochondromatosis was made. Despite being a rare neoplasm in birds, osteochondroma should be included in the differential diagnosis of primary bone neoplasms, especially in captive birds.*

**Keywords:** *domestic birds; bone neoplasms; osteochondroma; bird pathology.*

---

## LISTA DE FIGURAS

---

- Figura 1. Representação da placa de crescimento destacando suas diferentes zonas observadas na histologia.** Imagem gentilmente pelo professor Felipe Martins Pastor. .... 17
- Figura 2. Imagem histológica representando ossificação intramembranosa.** As trabéculas ósseas em formação estão indicadas pelos asteriscos (\*), enquanto a seta preta aponta para o tecido mesenquimal adjacente, responsável pela diferenciação em osteoblastos. Coloração por hematoxilina e eosina (HE), escala de 100 µm. Imagem gentilmente pelo professor Felipe Martins Pastor..... 20
- Figura 3. Principais vias de sinalização envolvidas no desenvolvimento da osteocondromatose.** Principais vias de sinalização na osteocondromatose. Mutações nos genes EXT1 e EXT2 causam deficiência de sulfato de heparano, desregulando vias como Hedgehog, WNT/β-catenina e BMP, que afetam o crescimento celular. A infecção pelo vírus da leucemia felina (FeLV) é sugerida como contribuinte para o desenvolvimento da doença em felinos. .... 31
- Figura 4. Aparência macroscópica da osteocondromatose em *Agapornis fischeri*.** A) Múltiplas formações ósseas neoplásicas (ostecondromas) localizadas na articulação radiocarpal direita, no terço médio do rádio e ulna esquerdos, e nas costelas e vértebras cervicais direita e esquerda (setas). B) Formação neoplásica no crânio (seta), vista lateral. C) Formação neoplásica no crânio (seta), vista dorsal. D) Formação neoplásica no esterno, vista lateral direita (seta). .... 35
- Figura 5. Aparência radiográfica da osteocondromatose em *Agapornis fischeri*.** A) Projeção ventrodorsal, mostrando múltiplas neoformações ósseas radiopacas com limites imprecisos, localizadas na articulação radiocarpal direita, no terço médio do rádio e ulna esquerdos, nas costelas direitas e esquerdas e nas vértebras cervicais e lombares (setas). B) Projeção laterolateral esquerda, mostrando neoformação neoplásica radiopaca no crânio (seta). C) Projeção ventrodorsal do esterno, mostrando um aumento acentuado na radiopacidade (seta). .... 37
- Figura 6. Aparência microscópica da osteocondromatose em *Agapornis fischeri*.** A) Fragmento do esterno mostrando nova formação óssea bem diferenciada e expansiva. Barra: 5 mm. B) Ampliação da região mostrada em A, demonstrando formação óssea neoplásica a partir do perióstio, com manutenção do tecido ósseo pré-existente (seta). Barra: 100 µm. C) Fragmento de costela mostrando formação óssea multinodular, bem diferenciada e expansiva (setas). Barra: 1 mm. D) Ampliação da área mostrada em C, demonstrando uma camada externa de tecido cartilaginoso bem diferenciado (seta). Barra: 100 µm. E) Fragmento da região da articulação radiocarpal mostrando formação óssea bem diferenciada e expansiva (seta). Barra: 2 mm. F) Ampliação da área mostrada em E, mostrando trabéculas ósseas espessas e confluentes (seta). Barra: 50 µm. .... 38

**Figura 7. Aparência microscópica da osteocondromatose em *Agapornis fischeri*.** A) Fragmento do crânio mostrando nova formação óssea expansiva (seta). Barra: 5 mm. B) Ampliação da região mostrada em A, demonstrando formação óssea neoplásica a partir do perióstio, com manutenção do tecido ósseo pré-existente (seta). C) Fragmento das vértebras cervicais mostrando nova formação óssea multinodular, bem diferenciada e expansiva (setas). Barra: 2 mm. D) Ampliação da área mostrada em C, demonstrando uma área de tecido cartilaginoso bem diferenciado (seta). Barra: 100  $\mu$ m. E) Fragmento das vértebras lombares mostrando formação óssea multinodular, bem diferenciada e expansiva (seta). Barra: 2 mm. F) Ampliação da área mostrada em E, mostrando trabéculas ósseas espessas e confluentes (seta). Barra: 100  $\mu$ m.....39

---

## LISTA DE ABREVIATURAS

---

ALSV	<i>Avian Leukosis/Sarcoma Virus</i> (Vírus Da Leucose/Sarcoma Aviária)
BMPs	Proteínas Morfogenéticas Ósseas
CGH	Hibridação genômica comparativa
EDTA	Ácido Etilenodiaminotetracético
EXT1/2	Exostosina Glicosiltransferase 1/2
FeLV	Vírus da Leucemia Felina
FGF	Fator de Crescimento Fibroblástico
FZD1	Frizzled1
GLI	<i>Glioma-associated oncogene homolog 1</i> (proteína homóloga 1 do oncogene associado ao glioma)
HDAC4	<i>Histone deacetylase 4</i> (histona desacetilase 4)
HE	Hematoxilina e Eosina
HIF	<i>Hypoxia-Inducible Factor</i>
HME	<i>Hereditary Multiple Exostoses</i> (exostose múltipla hereditária)
HS	Sulfato de Heparano
HSPGS	Proteoglicanos de Sulfato de Heparano
IGF	Fator de Crescimento Semelhante à Insulina
IHH	<i>Indian Hedgehog</i>
LRP5	<i>Low-density lipoprotein receptor-related protein 5</i> (Proteína 5 relacionada ao receptor de lipoproteína de baixa densidade)
MEC	Matriz Extracelular
MEF2C	<i>Myocyte-specific enhancer factor 2C</i> (Fator potenciador miocito-específico 2C)
MMP	Metaloproteinase da matriz
NGS	Sequenciamento de Nova Geração
NOTCH	<i>Neurogenic locus notch homolog protein 1</i> (proteína homóloga do locus neurogênico 1)
OE	Ossificação Endocondral
OI	Ossificação Intramembranosa
OSTERIX	Fator de transcrição Sp7 (SP7)
PTHrP	Proteína relacionada ao paratormônio

RAR	Receptor do Ácido Retinoico
RM	Ressonância Magnética
RUNX2	<i>Runt-Related Transcription Factor 2</i>
SHH	<i>Sonic Hedgehog</i>
SMAD	<i>Suppressor of Mothers against Decapentaplegic</i> (Supressor materno contra decapentaplégicos)
SMO	<i>Smoothed receptor</i>
SNP	Polimorfismos de Nucleotídeo Único
SOX9	SRY-Box Transcription Factor 9
TC	Tomografia Computadorizada
TWIST1	Twist-related protein 1 (Proteína 1 relacionada à torção)
UFMG	Universidade Federal De Minas Gerais
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular

---

## SUMÁRIO

---

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	14
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	15
2.1 PROCESSO DE OSSIFICAÇÃO .....	15
2.1.1 Ossificação Endocondral .....	15
2.1.2 Ossificação Intramembranosa .....	19
2.1.3 Ossificação em Aves Suas Particularidades .....	22
2.2 OSTEOCONDROMA E OSTEOCONDROMATOSE .....	24
2.2.1 Osteocondromatose Na Medicina Humana .....	24
2.2.1.1 Aspectos Clínicos E Epidemiológicos .....	25
2.2.1.2 Etiopatogenia.....	26
2.2.2 Osteocondromatose Na Medicina Veterinária .....	27
2.2.2.1 Etiopatogenia.....	29
<b>2.3 DIAGNÓSTICO</b> .....	31
2.3.1 Exames De Imagem .....	32
2.3.2 Aspectos Anatomopatológicos .....	32
2.3.3 Avaliação Gênica .....	33
2.4 TRATAMENTO E PROGNÓSTICO .....	33
<b>3 RELATO DE CASO</b> .....	34
<b>3.1 DISCUSSÃO</b> .....	40
<b>3.2 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	42
<b>REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	43
<b>APÊNDICE I - ARTIGO ACEITO E PUBLICADO</b> .....	51

## 1 INTRODUÇÃO

O osteocondroma é uma neoplasia óssea benigna primária envolta por uma camada de cartilagem hialina que surge da superfície de um osso formado por ossificação endocondral (Thompson e Dittmer, 2016). Os osteocondromas podem se desenvolver de forma solitária ou múltipla. Na forma solitária, ocorre desenvolvimento monostótico, ou seja, crescimento tumoral em apenas um osso. Na forma múltipla, há desenvolvimento poliostótico, onde múltiplos ossos são afetados, sendo classificado como osteocondromatose também denominada como exostose cartilaginosa múltipla (Thompson e Dittmer, 2016). Nos animais domésticos, não há predisposição racial ou sexual (Caporn e Read, 1996; Webb *et al.*, 2009).

A etiopatogenia da doença é desconhecida, mas a neoplasia pode se desenvolver, mais frequentemente, em ossos formados por ossificação endocondral, a partir de sua placa fisária ou cartilagem articular (Mozos *et al.*, 2002). No entanto, embora seja rara, a presença de osteocondromas em ossos que se desenvolvem por ossificação intramembranosa, como o crânio, já foi descrita em humanos (Hongo *et al.*, 2015), gatos (Doige, 1987) e veados de cauda branca (Williams; Thorne; Yorgason, 1989).

Embora a osteocondromatose já tenha sido descrita em várias espécies, incluindo humanos (Pacifci, 2017), cavalos (Shupe *et al.*, 1981), cães (Mozos *et al.*, 2002), roedores (Mundy *et al.*, 2022) e felinos (GÓMEZ *et al.*, 2023), relatos da doença em aves são raros (Giddings e Richter, 2000; Jung *et al.*, 2015). De acordo com nosso conhecimento, há apenas um caso descrito em agapornis com envolvimento de vários ossos, todos provenientes de ossificação endocondral (Giddings e Richter, 2000), e não há relatos de acometimento de ossos formados por ossificação intramembranosa nesta espécie animal.

Neoplasias ósseas em aves, embora pouco frequentes, representam desafios significativos, pois podem impactar a função locomotora e a qualidade de vida dos animais, além de apresentarem características que podem ser similares com outras condições patológicas. Apesar de sua baixa incidência em aves, é importante considerar a osteocondromatose no diagnóstico diferencial de neoplasias ósseas. A importância de um diagnóstico preciso e do manejo adequado dessas condições neoplásicas torna essencial aprofundar o conhecimento sobre os processos envolvidos na osteocondromatose. Portanto, o objetivo do presente estudo é investigar as características radiográficas, macroscópicas e microscópicas de um caso raro de osteocondromatose em agapornis (*Agapornis fischeri*). Este

estudo visa contribuir para uma melhor compreensão da fisiopatologia da osteocondromatose em aves, destacando sua relevância clínica e potencial como modelo para investigações em aves domésticas e selvagens.

## **2 REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1 PROCESSO DE OSSIFICAÇÃO**

A ossificação ou osteogênese é um processo no qual ocorre a formação dos ossos. De acordo com o seu precursor, a ossificação pode ser classificada como endocondral ou intramembranosa, caso seja precedida por um molde cartilaginoso ou membranoso, respectivamente (White e Wallis, 2001; Ortega; Behonick; Werb, 2004; Serakides e Ocarino, 2023). Ambos os tipos de ossificação são cruciais para o desenvolvimento esquelético e são regulados por complexos mecanismos celulares e moleculares, incluindo fatores de crescimento e hormônios que coordenam a diferenciação e maturação dos osteoblastos e osteócitos. O entendimento desses processos é essencial para a compreensão e diferenciação das patologias ósseas (Serakides e Ocarino, 2023).

#### **2.1.1 Ossificação Endocondral**

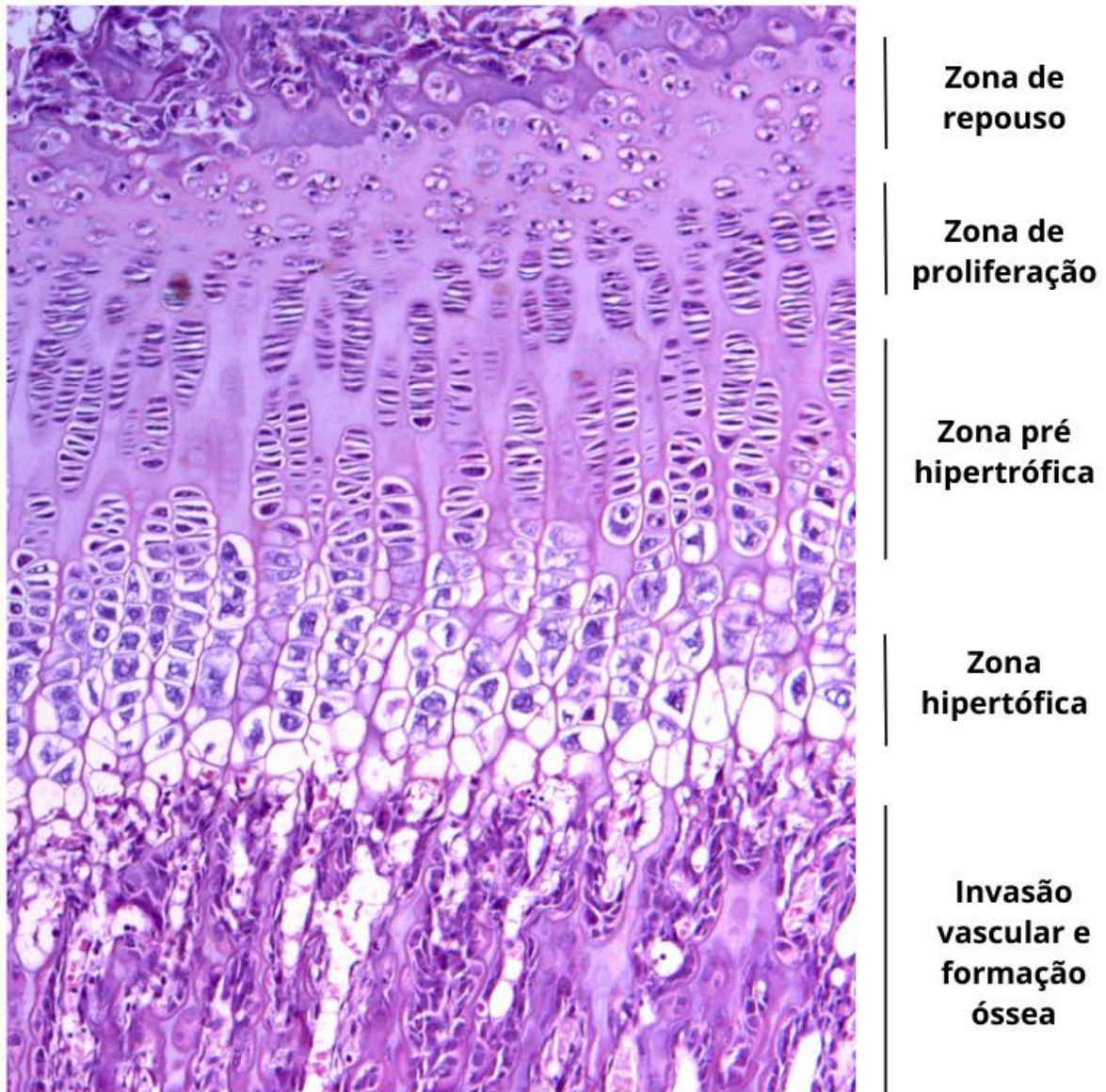
A ossificação endocondral (OE) é um processo fundamental no desenvolvimento de diversos ossos nos animais vertebrados. Esse processo ocorre principalmente durante a formação dos ossos longos e outras estruturas ósseas no corpo, em que há inicialmente a presença de cartilagem que se modifica gradualmente até ser substituída por tecido ósseo (Ortega; Behonick; Werb, 2004; Mackie *et al.*, 2008). Esse mecanismo é responsável pela formação dos ossos axiais e apendiculares, como longos, ossos da base do crânio e parte da clavícula, durante o desenvolvimento embrionário e fetal, pelo crescimento longitudinal dos ossos, bem como durante o processo de reparação óssea após lesões, como fraturas (White e Wallis, 2001; Ortega; Behonick; Werb, 2004; Mackie *et al.*, 2008).

Esse processo é coordenado por uma complexa rede de sinalização molecular que envolve fatores de crescimento, citocinas e interações entre as células cartilaginosas. O processo se inicia com a condrogênese, em que as células mesenquimais se condensam, inicialmente, e se diferenciam em condroblastos (Mackie *et al.*, 2008).

A expressão do fator de transcrição SOX9 (*SRY-Box transcription factor 9*) nas células mesenquimais condensadas é crucial para iniciar a condrogênese (Mackie *et al.*, 2008; Williams; Alkhatib; Serra, 2019). SOX9 promove a diferenciação das células

condroprogenitoras em condroblastos, que, por sua vez, secretam uma matriz extracelular composta principalmente por colágeno tipo II (COL2), colágeno tipo IX (COL9), colágeno tipo XI (COL11) e agrecano (ACAN) (Cole, 2003; Mackie *et al.*, 2008; Aghajanian e Mohan, 2018; Williams; Alkhatib; Serra, 2019).

Os condroblastos, ao secretarem a matriz extracelular, tornam-se envolvidos por ela, assumindo uma forma arredondada e diferenciando-se em condrócitos. Estes condrócitos entram em um estágio de proliferação, organizando-se em colunas que se estendem na direção do crescimento longitudinal do osso, formando a chamada zona de proliferação, como demonstrado na Figura 1 (Mackie *et al.*, 2008; Rolian, 2020). Os mecanismos que regulam a organização colunar dos condrócitos não são completamente compreendidos, mas a via de sinalização Wnt não canônica desempenha papel importante na orientação dessas células (Gilchrist, 2008; Mackie *et al.*, 2008). Fatores de crescimento como o FGF (fator de crescimento fibroblástico) e o IGF (fator de crescimento semelhante à insulina) desempenham papéis essenciais na regulação da proliferação celular e na manutenção da matriz extracelular (White e Wallis, 2001; Mackie *et al.*, 2008; Rolian, 2020).



**Figura 1. Representação da placa de crescimento destacando suas diferentes zonas observadas na histologia.** Imagem gentilmente pelo professor Felipe Martins Pastor.

À medida que os condrócitos se diferenciam, eles saem do ciclo celular e entram em estado de hipertrofia, aumentando significativamente de volume e formando a zona hipertrófica. Durante essa fase, os condrócitos passam a secretar colágeno tipo X (COL10) e diversos fatores parácrinos, incluindo o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (Mackie *et al.*, 2008; Yang *et al.*, 2012).

O VEGF é essencial para a angiogênese, promovendo a invasão de vasos sanguíneos no centro de ossificação primário (Ortega; Behonick; Werb, 2004; Yang *et al.*, 2012). Além

disso, os condrócitos hipertrofiados também secretam o *Indian hedgehog* (IHH), que regula a proliferação e a diferenciação dos condrócitos nas zonas proliferativas e pré-hipertróficas, por meio de um ciclo de *feedback* com a proteína relacionada ao hormônio da paratireoide (PTHrP) (Ortega; Behonick; Werb, 2004; Mackie *et al.*, 2008).

A hipóxia na região terminal da zona hipertrófica da cartilagem articular induz a expressão de fatores de transcrição HIF (*Hypoxia-Inducible Factor*), que, por sua vez, promovem a expressão do VEGF. Com a invasão vascular induzida pelo VEGF, células osteoprogenitoras e osteoclastos entram na matriz cartilaginosa hipertrofiada (Ortega; Behonick; Werb, 2004). As células osteoprogenitoras diferenciam-se em osteoblastos que começam a sintetizar matriz óssea sobre os remanescentes da matriz cartilaginosa, formando o osso primário. Esse processo substitui a cartilagem hialina por deposição de osso trabecular imaturo. Condroclastos reabsorvem partes da matriz cartilaginosa, facilitando a remodelação e a formação do espaço medular. Os osteoclastos também auxiliam nessa fase, agindo de forma indireta, por meio do estímulo à vascularização e expressão de MMP9 (Metaloproteinase da matriz 9), que resultam na degradação da matriz (Ortega; Behonick; Werb, 2004; Mackie *et al.*, 2008). A tensão de oxigênio também influencia a atividade desses fatores, destacando a complexidade e a precisão do controle transcricional durante a ossificação endocondral (Mackie *et al.*, 2008).

A coordenação entre proliferação, hipertrofia e ossificação endocondral é mediada por diversos fatores de transcrição e moléculas de sinalização. O fator de transcrição Runx2 (*Runt-Related Transcription Factor 2*) é crítico para a diferenciação de condrócitos hipertróficos e osteoblastos, promovendo a expressão de genes como *Col10*, *Mmp13* (Metaloproteinase da matriz 13) e *Vegf* (Behonick *et al.*, 2007; Mackie *et al.*, 2008). Ademais, o Runx2 ativa a expressão de *Ihh*, integrando-se à alça de *feedback* negativo IHH/PTHrP, que equilibra a proliferação e a hipertrofia celular (Xian *et al.*, 2004; Mackie *et al.*, 2008). O *Mef2c* (Fator potenciador miócito-específico 2C) também é essencial, agindo a montante de *Runx2* e regulando diretamente a expressão de marcadores hipertróficos (Mackie *et al.*, 2008). A interação entre esses fatores e a regulação por proteínas como *Hdac4* (histona desacetilase 4) asseguram que o desenvolvimento ósseo ocorra de maneira ordenada e eficiente (Mackie *et al.*, 2008).

Nos ossos longos, além do centro de ossificação primário na diáfise, centros de ossificação secundários formam-se nas epífises, os extremos dos ossos, durante o

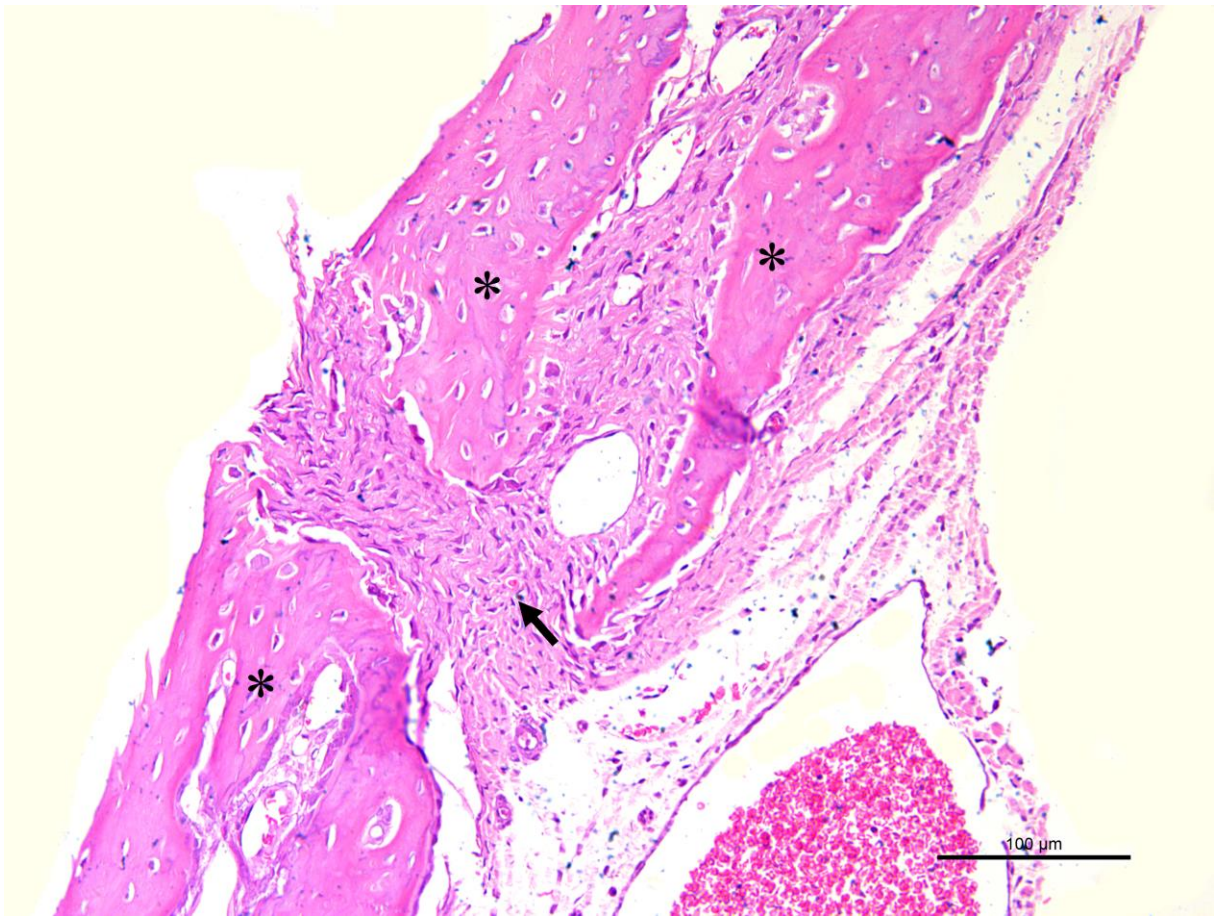
desenvolvimento pós-natal. A formação desses centros segue um processo semelhante ao do centro primário, começando com a hipertrofia dos condrócitos nas regiões centrais das epífises, seguida pela invasão vascular e ossificação (Fukushi *et al.*, 2003; Mackie *et al.*, 2008; Aghajanian e Mohan, 2018).

Ao término da formação óssea endocondral, a cartilagem persiste em duas regiões: a placa epifisária (ou placa de crescimento) e a cartilagem articular. A cartilagem articular é responsável pelo crescimento longitudinal da epífise e reveste as superfícies dos ossos, proporcionando uma superfície lisa e adequada para o movimento das articulações. A placa epifisária é responsável pelo crescimento longitudinal da metáfise e da diáfise, permanecendo ativa até o final da puberdade, quando desaparece, havendo fusão da metáfise e da epífise. A cartilagem articular no indivíduo adulto é selada pelo osso subcondral (White e Wallis, 2001; Mackie *et al.*, 2008).

#### 2.1.2 Ossificação Intramembranosa

A ossificação intramembranosa (OI) é um processo fundamental para o desenvolvimento ósseo que ocorre diretamente a partir do tecido mesenquimal, sem passar por um estágio cartilaginoso intermediário (Fukushi *et al.*, 2003; Ikeda *et al.*, 2023). Este tipo de ossificação é responsável pela formação de ossos planos, especialmente alguns ossos do crânio, como os ossos da calvária e da face, tal como a clavícula, e desempenha um papel crucial na formação da estrutura óssea durante o desenvolvimento embrionário e fetal (Galea *et al.*, 2021; Ikeda *et al.*, 2023).

A ossificação intramembranosa se inicia com a condensação das células mesenquimais, que se agregam para formar os centros de ossificação (Figura 2). Esses centros são formados por células progenitoras osteogênicas que se diferenciam em osteoblastos, as células responsáveis pela produção da matriz óssea (Ikeda *et al.*, 2023). Os osteoblastos começam a secretar matriz óssea, composta principalmente por colágeno tipo I (COL1) e outros componentes orgânicos. As proteínas da matriz óssea desempenham papéis críticos em diferentes etapas da ossificação intramembranosa. As proteínas colagênicas, como o COL1, servem como arcabouço para a mineralização da matriz óssea, fornecendo um ambiente adequado para a retenção de proteínas não colagênicas e deposição de minerais (Behonick *et al.*, 2007; Ikeda *et al.*, 2023).



**Figura 2. Imagem histológica representando ossificação intramembranosa.** As trabéculas ósseas em formação estão indicadas pelos asteriscos (\*), enquanto a seta preta aponta para o tecido mesenquimal adjacente, responsável pela diferenciação em osteoblastos. Coloração por hematoxilina e eosina (HE), escala de 100 µm. Imagem gentilmente pelo professor Felipe Martins Pastor.

As proteínas não colagênicas, como osteonectina (ON), osteopontina (OPN), osteocalcina (OC) e sialoproteína óssea (SPO), aparecem em diferentes estágios da formação e mineralização da matriz óssea (Wein *et al.*, 2019; Carvalho *et al.*, 2021). Essas proteínas desempenham funções específicas que facilitam a mineralização da matriz e a diferenciação celular (Carvalho *et al.*, 2021). A fosfatase alcalina (FA) é uma metaloenzima sintetizada pelos osteoblastos e é um dos primeiros marcadores expressos durante o processo de mineralização. A FA eleva a concentração local de fosfato inorgânico, promovendo a mineralização, e reduz a concentração de pirofosfato extracelular, um inibidor da mineralização (Vimalraj, 2020; Carvalho *et al.*, 2021).

A mineralização da matriz óssea envolve a deposição de cálcio e de fosfato na forma de cristais de hidroxiapatita  $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$  (Carvalho *et al.*, 2021). A formação do osso primário, caracterizado pela disposição aleatória das fibras de colágeno, é um marco

importante no processo de ossificação intramembranosa (Xian *et al.*, 2004; Carvalho *et al.*, 2021; Galea *et al.*, 2021). Após a síntese da matriz óssea, os osteoblastos participam indiretamente da mineralização do osteoide (Galea *et al.*, 2021).

À medida que a matriz é sintetizada e se mineraliza, os osteoblastos ficam presos em lacunas na matriz, transformando-se em osteócitos, que são células ósseas maduras responsáveis pela manutenção do tecido ósseo (Franz-Odenaal; Hall; Witten, 2006; Galea *et al.*, 2021).

A ossificação intramembranosa continua com a expansão da matriz óssea a partir dos centros de ossificação para formar os ossos planos. Tal como a ossificação endocondral, a ossificação intramembranosa é regulada por vários fatores de crescimento e genes específicos (Takarada *et al.*, 2016; Galea *et al.*, 2021).

*Runx2* é um fator de transcrição crucial para a osteogênese. Ele regula a diferenciação das células mesenquimais em osteoblastos e a expressão de genes específicos do osso (Takarada *et al.*, 2016; Keda *et al.*, 2023). Osterix (*Sp7*) é outro fator de transcrição necessário para a diferenciação osteoblástica, agindo a jusante de *RUNX2*. A ausência de Osterix impede a formação de osteoblastos funcionais. *Twist1*, por sua vez, regula a progressão da osteogênese ao modular a expressão de *RUNX2* (Ikeda *et al.*, 2023).

A via de sinalização Wnt/ $\beta$ -catenina é essencial para a ossificação intramembranosa, o Wnt promove a estabilização da  $\beta$ -catenina, que então se transloca para o núcleo e ativa a transcrição de genes osteogênicos (Jiang *et al.*, 2014; Galea *et al.*, 2021). A sinalização Wnt/ $\beta$ -catenina também é importante e age de modo a aumentar a diferenciação osteoblástica e a formação óssea através da estabilização da  $\beta$ -catenina no núcleo celular (Jiang *et al.*, 2014; Galea *et al.*, 2021). Alterações nessa via de sinalização podem causar más formações esqueléticas. As BMPs são um grupo de fatores de crescimento que desempenham papéis essenciais na ossificação intramembranosa. Entre os principais componentes envolvidos, destacam-se as BMP-2, BMP-4 e BMP-7, que são essenciais para a indução da osteogênese, estimulando a diferenciação das células mesenquimais em osteoblastos (Carvalho *et al.*, 2021). Além das BMPs, os fatores de crescimento de fibroblastos, como FGF-2, 4, 9, 18 e 20, desempenham papel fundamental ao estimular a proliferação dos precursores osteogênicos e a condensação mesenquimal de ossos planos (Mackie *et al.*, 2008; Franz-Odenaal, 2011).

Ademais, proteínas como o VEGF desempenham papel crucial na angiogênese associada à formação óssea, promovendo a vascularização da matriz osteoide. A sinalização

Notch também está envolvida no processo de ossificação e coordena a proliferação e a diferenciação celulares durante a osteogênese, interagindo com outras vias como a BMP e a Wnt (Mackie *et al.*, 2008; Dishowitz *et al.*, 2012).

### 2.1.3 Ossificação Em Aves Suas Particularidades

O processo de ossificação em aves apresenta características únicas que refletem adaptações evolutivas relacionadas à sua anatomia leve e funcionalidade dinâmica, essencial para o voo (Berge e Storer, 1995; Blom e Lilja, 2004). Embora o mecanismo básico de ossificação — intramembranosa e endocondral — seja o mesmo entre os vertebrados, as aves exibem diferenças notáveis em relação a outros grupos, tanto em termos de cronologia quanto de estrutura e localização dos centros de ossificação (Blom e Lilja, 2004; Canelas *et al.*, 2020).

Ao contrário de muitos mamíferos, a maioria dos ossos do esqueleto das aves está quase completamente ossificada no momento da eclosão, exceto por algumas estruturas específicas que completam sua formação após o nascimento (Hogg, 1978; Hogg, 1980). Essa precocidade no desenvolvimento ósseo é fundamental para a sobrevivência dos neonatos, que necessitam de um esqueleto funcional e robusto para atividades como locomoção ou alimentação autônoma desde os primeiros dias de vida (Sabater-González, 2019; Williams *et al.*, 2000).

A placa de crescimento em aves, elemento chave no processo de ossificação endocondral, é composta por diferentes zonas que refletem a progressão da maturação óssea (Blom e Lilja, 2004; Sabater-González, 2019). Ela é dividida em três zonas principais:

**Zona Proliferativa e de Maturação (ZPM):** localizada imediatamente abaixo da epífise, caracteriza-se pela presença de condrócitos achatados ou em formato de crescente, dispostos em colunas pouco definidas. Essa região é intensamente vascularizada pela penetração de vasos epifisários descendentes, fornecendo nutrientes para a proliferação e maturação das células cartilagenosas (Pessoa, 1995).

**Zona Hipertrófica (ZH):** onde os condrócitos tornam-se maiores, arredondados e vesiculosos, apresentando núcleos pequenos, circundados por matriz basofílica. Essa zona é atravessada por túneis vasculares ascendentes provenientes da metáfise, que dividem a cartilagem em colunas. Na extremidade desses túneis, células erodidas são substituídas por

osteoblastos ativos que depositam matriz óssea, dando início à formação da esponjosa primária (Pessoa, 1995).

Zona de Transição (ZT): embora distinta, é muitas vezes analisada em conjunto com a ZH devido à dificuldade em delimitar com precisão seus limites. Nesta região, os condrócitos volumosos encontram-se intercalados com maior quantidade de matriz não calcificada (Pessoa, 1995).

Essas zonas estão diretamente associadas ao crescimento longitudinal dos ossos, com remodelação constante que culmina na formação de trabéculas ósseas secundárias na metáfise (Pessoa, 1995). A diáfise média apresenta-se revestida por um perióstio espesso e ativo, onde a remodelação óssea ocorre rapidamente, formando ósteons primários e secundários conforme se aproxima da cavidade medular (Pessoa, 1995; Sabater-González, 2019).

Tal como nos mamíferos, nos processos de ossificação endocondral das aves, a cartilagem funciona como uma matriz flexível, permitindo que os ossos cresçam eficientemente, mas sem o peso de um esqueleto totalmente ossificado. Esse mecanismo é particularmente vantajoso para as aves, pois a ossificação intramembranosa resulta em ossos espessos e compactos, que garantem maior resistência estrutural sem comprometer a leveza necessária para o voo (Berge e Storer, 1995; Williams *et al.*, 2000).

Embora a maioria das aves apresente ossificação quase completa no momento da eclosão, alguns ossos como os do carpo e metacarpo, além de estruturas como tarsometatarso e região tibiotársica, continuam seu processo de ossificação durante o período pós-embrionário. Essas estruturas ósseas necessitam de tempo adicional para alcançar a força e a rigidez necessárias. Além disso, a ossificação endocondral nas aves é caracterizada pela fusão precoce de elementos ósseos nas regiões sinssacral e caudal (Berge e Storer, 1995; Hogg, 1980).

Durante a formação das extremidades, as falanges seguem um padrão de ossificação que pode ser tanto endocondral quanto intramembranosa, dependendo da região. A variação na fórmula falangeal observada nas aves também pode ser atribuída à fusão de elementos ósseos durante o desenvolvimento, o que ocorre antes ou após a eclosão, dependendo da espécie. Isso é particularmente evidente em aves com adaptações específicas para o voo ou outras necessidades locomotoras (Hogg, 1980; Pourlis e Antonopoulos, 2014).

Além dos processos de ossificação, outra característica notável no esqueleto das aves é a pneumatização dos ossos longos, característica que não apenas reduz o peso do esqueleto, mas também conecta o sistema ósseo ao sistema respiratório (Hogg, 1987; Hogg, 1980).

## 2.2 OSTEOCONDROMA E OSTEOCONDROMATOSE

O osteocondroma, é uma neoplasia óssea benigna com baixa incidência na medicina humana e na medicina veterinária e é caracterizada por neoformações contendo tecido osteo-cartilagenoso (Le Roux; Kirberger; Bogner, 2014; Gómez *et al.*, 2023). Os ossos mais frequentemente acometidos são os ossos advindos do processo de ossificação endocondral, porém, menos comumente, pode ocorrer em ossos de origem intramembranosa (Le Roux; Kirberger; Bogner, 2014)

A osteocondromatose, também conhecida como exostose múltipla ou exostose múltipla hereditária (*hereditary multiple exostoses*- HME), é uma desordem esquelética caracterizada pela formação de múltiplos osteocondromas (Shupe *et al.*, 1981; Santos-Guzmán *et al.*, 2016; Pacifici, 2017). Estes são tumores ósseos benignos cobertos por cartilagem que se desenvolvem principalmente nas metáfises dos ossos longos, porém também podem ocorrer, em menor incidência, nos ossos derivados do processo de ossificação intramembranosa (Beltrami, 2016; Santos-Guzmán *et al.*, 2016; Khandwala *et al.*, 2017; Gómez *et al.*, 2023). A osteocondromatose é uma condição que se manifesta tanto em humanos quanto em animais e podem resultar em significativas deformidades esqueléticas e complicações clínicas, incluindo dor, compressão neurovascular e, em raros casos, transformação maligna em condrossarcoma (Doige, 1987; Perazzi *et al.*, 2013; Silva *et al.*, 2021; Yothakol *et al.*, 2022; Oliveira; Silva; Mattos, 2023).

### 2.2.1 Osteocondromatose Na Medicina Humana

A osteocondromatose em humanos é uma condição relativamente pouco frequente, e é geralmente uma condição pediátrica, diagnosticada na infância ou adolescência (De Souza e Bispo Júnior, 2014; Santos-Guzmán *et al.*, 2016). A sua incidência é principalmente demonstrada em crianças com idade média inferior a 12 anos de idade, devido ao rápido crescimento dos ossos durante esses períodos (Pannier e Legeai-Mallet, 2008; D'Arienzo *et al.*, 2019). Na medicina humana, ela é frequentemente referida como HME e consiste em uma doença autossômica dominante. Pacientes com HME frequentemente apresentam baixa

estatura e deformidades nos membros, como desigualdade no comprimento dos membros e curvaturas ósseas (De Souza e Bispo Júnior, 2014; Le Roux; Kirberger; Bogner, 2014; Oliveira; Silva; Mattos, 2023).

#### 2.2.1.1 Aspectos Clínicos E Epidemiológicos

Estudos epidemiológicos mostram que a HME afeta igualmente indivíduos do sexo masculino e feminino, embora alguns relatos sugiram uma leve predominância em homens, com uma proporção de aproximadamente 1,5:1 em relação às mulheres (D'Arienzo *et al.*, 2019). Uma predisposição genética é um forte indicador de risco, com vários relatos de ocorrência da condição em múltiplos membros da mesma família (Pannier e Legeai-Mallet, 2008; Santos-Guzmán *et al.*, 2016).

Os pacientes com osteocondromatose frequentemente apresentam múltiplos nódulos ósseos, que são visíveis e palpáveis. As localizações mais comuns incluem o fêmur proximal e distal, a tíbia proximal e distal, o úmero proximal, o rádio distal e a ulna distal (Pannier e Legeai-Mallet, 2008; De Souza e Bispo Júnior, 2014; Santos-Guzmán *et al.*, 2016). Estas áreas são preferenciais devido ao seu elevado ritmo de crescimento durante o desenvolvimento ósseo. Além dessas localizações, os osteocondromas também podem ser encontrados em outras partes do esqueleto (Pannier e Legeai-Mallet, 2008).

Na escápula, os osteocondromas surgem especialmente nas áreas de crescimento próximas às epífises do processo coracoide e do acrômio. No caso das costelas, essas lesões geralmente se desenvolvem perto das extremidades cartilaginosas anteriores e apresentam uma forma plana. Na pelve, a região apofisária do ílio é um local comum de ocorrência dos osteocondromas devido à intensa atividade de crescimento nessa área (Pannier e Legeai-Mallet, 2008; De Souza e Bispo Júnior, 2014).

Os osteocondromas também podem afetar os metatarsos, metacarpos e falanges, manifestando-se como pequenas tumefações planas. Na coluna vertebral, os osteocondromas se desenvolvem próximos aos centros de ossificação secundária e, apesar das lesões vertebrais serem menos comuns, elas são consideradas importantes devido ao risco de comprometimento da função neurológica (Pannier e Legeai-Mallet, 2008; Ryckx; Somers; Allaert, 2013).

Além disso, embora seja raro, há relatos de osteocondromas se desenvolvendo em ossos de ossificação intramembranosa, como os ossos do crânio (Hennekam, 1991; Hongo *et al.*, 2015; Beltrami, 2016).

As manifestações clínicas da osteocondromatose podem variar amplamente, desde casos assintomáticos até casos graves com múltiplas complicações. Dentre as complicações mais comuns estão as deformidades esqueléticas significativas, como encurtamento de membros, curvatura óssea e discrepância no comprimento dos membros. Osteocondromas localizados próximos a nervos ou vasos sanguíneos podem causar compressão, resultando em sintomas neurológicos ou vasculares (Hennekam, 1991; Ryckx; Somers; Allaert, 2013; D'Arienzo *et al.*, 2019).

Embora rara, uma outra manifestação clínica que pode ocorrer em casos de osteocondromatose é a transformação maligna de um osteocondroma em condrossarcomas ou osteossarcomas, que geralmente são diagnosticados na vida adulta (Hennekam, 1991; D'Arienzo *et al.*, 2019).

Apesar de muitos autores sugerirem uma etiologia genética, os mecanismos exatos do desenvolvimento e etiopatogênese ainda não foram completamente elucidados (Hameetman *et al.*, 2007a; Beltrami, 2016; D'Arienzo *et al.*, 2019).

#### 2.2.1.2 Etiopatogenia

Apesar de muitos autores sugerirem uma etiologia genética, os mecanismos exatos do desenvolvimento e etiopatogênese ainda não foram completamente elucidados (Beltrami, 2016; D'Arienzo *et al.*, 2019; Hameetman, *et al.*, 2007).

A osteocondromatose está fortemente associada a mutações nos genes EXT1 e EXT2. Esses genes codificam proteínas envolvidas na síntese de proteoglicanos de sulfato de heparano (HSPGs), que são essenciais para a regulação do crescimento e desenvolvimento da cartilagem e do osso (Hameetman *et al.*, 2007a; Pannier e Legeai-Mallet, 2008; Pacifici, 2017; Mundy *et al.*, 2022).

Os genes EXT1 e EXT2 codificam as proteínas exostosina-1 e exostosina-2, respectivamente, que formam um complexo enzimático responsável pela polimerização das cadeias sulfato de heparano (HS) no aparelho de Golgi (Hameetman *et al.*, 2007b). O HS é um componente da matriz extracelular que regula diversas vias de sinalização celular, incluindo a sinalização do *Indian hedgehog* (IHH) e outras vias críticas para o crescimento e desenvolvimento ósseo incluindo aquelas mediadas por fatores de crescimento como os fatores de crescimento fibroblástico, proteínas morfogenéticas ósseas e proteínas WNT (D'Arienzo *et al.*, 2019; Yang *et al.*, 2019; Mundy *et al.*, 2022).

A deficiência de HS resulta em sinalização desregulada do IHH, contribuindo para a formação de osteocondromas. Além disso, a desregulação das vias de sinalização BMP e Wnt/ $\beta$ -catenina também está frequentemente associada ao desenvolvimento de osteocondromas, devido a uma diferenciação excessiva e hipertrofia dos condrócitos (Hameetman *et al.*, 2007a; Yang *et al.*, 2019).

A deficiência na síntese de HSPGs devido a mutações nos genes EXT leva à disfunção na sinalização dessas vias, resultando na formação anormal de cartilagem e ossificação. Estudos em modelos murinos demonstraram que a inativação específica de *Ext1* ou *Ext2* no pericôndrio ou na cartilagem leva ao desenvolvimento de osteocondromas, evidenciando a importância dessas proteínas na manutenção da homeostase do tecido cartilaginoso (Pacifici, 2017; Mundy *et al.*, 2022).

Diversos modelos murinos têm sido desenvolvidos para estudar a patogênese dos osteocondromas e testar potenciais terapias. Esses modelos incluem a inativação sistêmica ou específica de *Ext1* e *Ext2* no pericôndrio ou na cartilagem (Pacifici, 2017; Garcia *et al.*, 2021). Camundongos com inativação do gene *Ext1* especificamente nas células da cartilagem (Col2-Cre; *Ext1*<sup>fl/fl</sup>) desenvolvem múltiplos osteocondromas, reproduzindo as características clínicas observadas em pacientes com HME (Pacifici, 2017).

Diversas vias de sinalização estão implicadas na patogênese dos osteocondromas, incluindo as vias BMP, Hedgehog e WNT/ $\beta$ -catenina. Além disso, a via de sinalização do receptor do ácido retinoico (RAR)- $\gamma$  tem sido identificada como um regulador importante da formação óssea endocondral (Jiang *et al.*, 2014; Garcia *et al.*, 2021).

### 2.2.2 Osteocondromatose Na Medicina Veterinária

Embora a osteocondromatose seja bem documentada em humanos, sua ocorrência em animais é menos comum, mas igualmente significativa do ponto de vista clínico e patológico. Diversas espécies são suscetíveis à osteocondromatose, incluindo cães, gatos, cavalos, mustelídeos, suínos, roedores, morcegos, pandas e aves (Giddings e Richter, 2000; Mozos *et al.*, 2002; De Brot *et al.*, 2013; Jung *et al.*, 2015; Gómez *et al.*, 2023; Kovach-Zukin *et al.*, 2024).

Em cães, a osteocondromatose tende a ocorrer em raças grandes e gigantes, como Pastor Alemão e São Bernardo. A condição geralmente se manifesta durante o crescimento, com múltiplos osteocondromas aparecendo nos ossos longos, especialmente nas metáfises de

fêmur, tíbia, ossos da pelve, costelas e vértebras (Caporn e Read, 1996; Mozos *et al.*, 2002; Silva *et al.*, 2021).

Em felinos, a osteocondromatose é frequentemente associada à infecção pelo vírus da leucemia felina (FeLV) (Thompson; Dittmer, 2016; Reis *et al.*, 2017; Szilasi *et al.*, 2022). A condição pode afetar gatos de qualquer raça e idade, sendo mais comum em animais adultos (Mozos *et al.*, 2002; Szilasi *et al.*, 2022). Em gatos, além dos ossos longos, os osteocondromas podem ser encontrados frequentemente nas vértebras e articulações. Essas lesões podem causar compressão medular e outros problemas neurológicos (Perazzi *et al.*, 2013; Szilasi *et al.*, 2022; Gómez *et al.*, 2023).

Em equinos, a osteocondromatose é uma condição pouco frequente, que quando ocorre, tende a afetar os ossos longos, especialmente o fêmur, a tíbia e o rádio e pode resultar em claudicação e outras complicações locomotoras. Durante muitos anos, pesquisas nessa espécie animal, serviram como base para o estudo de exostoses múltiplas e suas características etiopatogênicas em humanos (Leone *et al.*, 1987; Newell; Roberts; Baskett, 1996; Muirhead *et al.*, 2003).

Além disso, a osteocondromatose foi relatada em morcegos frugívoros, incluindo espécies como *Pteropus giganteus*, *Pteropus poliocephalus* e *Rousettus aegyptiacus*; nestes morcegos as lesões foram predominantemente observadas nas costelas e nas vértebras (Duncan *et al.*, 1996; Jung *et al.*, 2015).

Ademais, a osteocondromatose também foi relatada em pandas vermelhos (*Ailurus fulgens*), onde múltiplas exostoses foram observadas, principalmente nas articulações úmero-rádioulnar, além de extensa formação de novo osso periosteal e osteosclerose dos ossos ulna e rádio em dois dos casos, e leve deposição de novo osso periosteal nos fêmures. Um dos animais também apresentou hiperostose significativa do crânio e das mandíbulas. As condições nutricionais desses animais revelaram concentrações dietéticas adequadas de cálcio e fósforo, mas níveis excessivos de vitamina A e D, sugerindo hipervitaminose como possível causa das lesões (Lynch; Mccracken; Slocombe, 2002).

As lesões em furões domésticos (*Mustela putorius furo*) parecem ser menos frequentes e tendem a aparecer em membros, como na articulação úmero-rádioulnar (Kovach-Zukin *et al.*, 2024). Em suínos, as lesões são frequentemente relatadas nas costelas e articulações (De Brot *et al.*, 2013).

De modo geral, os osteocondromas podem se desenvolver em qualquer osso que passe por ossificação endocondral, mas são mais comumente encontrados em locais específicos dependendo da espécie afetada (Caporn e Read, 1996; Newell; Roberts; Baskett, 1996; Bezerra *et al.*, 2019; Gómez *et al.*, 2023). Os ossos longos, como o fêmur, a tíbia, o úmero e o rádio, são os locais mais comuns de lesão em todas as espécies. As lesões geralmente ocorrem nas metáfises, que são as regiões de crescimento ativo, principalmente nas regiões próximas às extremidades dos ossos (De Brot *et al.*, 2013; Bezerra *et al.*, 2019; Silva *et al.*, 2021; Szilasi *et al.*, 2022). Embora raro, os osteocondromas podem se desenvolver na mandíbula e em outros ossos do crânio, inclusive nos ossos advindos de ossificação intramembranosa, especialmente em gatos (Turrel; Pool, 1982; De Brot *et al.*, 2013; Kovach-Zukin *et al.*, 2024).

A osteocondromatose, apesar de raras em aves, tem sido relatada em algumas espécies, incluindo aves de rapina como Milhafre-preto (*Milvus migrans*) e em aves domésticas como periquito-de-máscara-negra (*Agapornis personata*). Nestes animais, as lesões geralmente se localizam nas metáfises dos ossos longos, como o fêmur e a tíbia, bem como nas vértebras. Essas lesões podem variar em tamanho e número, e são frequentemente bilaterais e simétricas (Giddings e Richter, 2000; Jung *et al.*, 2015).

#### 2.2.2.1 Etiopatogenia

Tal como abordado em casos na medicina humana, tem-se investigado o papel da alteração das vias de sinalização sulfato de heparano, como as vias EXT1/2, como principal mecanismo do desenvolvimento de osteocondromas na medicina veterinária (Detcharoenyos; Pattanapon; Petchdee, 2022; Gómez *et al.*, 2023). Entretanto, em felinos, estudos indicam que a osteocondromatose em gatos é uma condição multifatorial, onde o vírus da leucemia felina (FeLV) desempenha papel significativo, mas não exclusivo (Figura 1) (Fujii *et al.*, 2022; Gómez *et al.*, 2023).

O FeLV é um retrovírus que afeta felídeos e é transmitido principalmente através de saliva, mordidas, transfusões de sangue e, menos comumente, de mãe para filhote durante a gestação ou lactação (Hofmann-Lehmann e Hartmann, 2020). Este vírus pode causar uma ampla gama de doenças, incluindo imunossupressão, anemia, citopenias e processos neoplásicos (Levitin *et al.*, 2003; Hofmann-Lehmann e Hartmann, 2020).

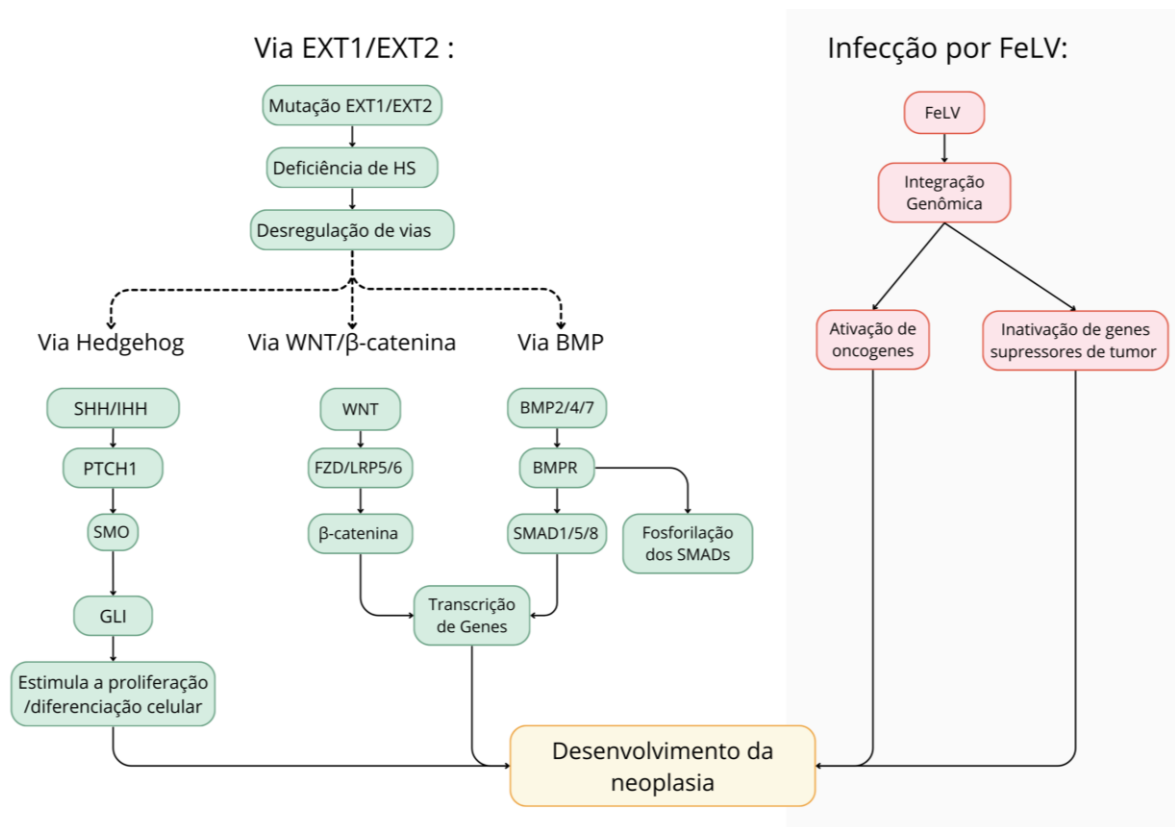
O vírus da leucemia felina apresenta uma fita simples de RNA que, após entrar na célula hospedeira, transcreve seu RNA viral em DNA através da enzima transcriptase reversa.

Este DNA viral é então integrado ao genoma da célula hospedeira, onde pode permanecer latente ou iniciar a produção de novos vírions e ser liberado da célula hospedeira para infecção de outras células (Hartmann, 2012; Powers *et al.*, 2018; Hofmann-Lehmann e Hartmann, 2020).

Devido à integração do DNA viral e seus oncogenes aos componentes nucleicos das células hospedeiras, pode haver mutação gênica com o desenvolvimento de neoplasias, incluindo linfomas e, em alguns relatos, osteocondromas (Hartmann, 2012; Powers *et al.*, 2018; Szilasi *et al.*, 2022). A detecção de partículas virais em tecido cartilaginoso em animais com osteocondromas já foi confirmada por alguns pesquisadores, sugerindo que a infecção de células periosteais, como os fibroblastos, pelo vírus da FeLV, pode estar associada à osteocondromatose em felinos (Dernell, 2007; Szilasi *et al.*, 2022). Entretanto, devido à alta incidência de casos “espontâneos” (em animais negativos para o vírus), faz-se necessária uma abordagem mais detalhada sobre o real papel oncogênico no desenvolvimento desta neoplasia em gatos (Fujii *et al.*, 2022; Gómez *et al.*, 2023).

Em equinos, a etiologia para múltiplas exostoses é frequentemente associada a distúrbios genéticos e metabólicos, fatores endócrinos, biomecânicos e deficiências nutricionais, que possam resultar em ossificação endocondral anormal (Muirhead *et al.*, 2003).

A etiologia da osteocondromatose em aves ainda não está completamente elucidada, mas estudos sugerem que tanto fatores genéticos quanto ambientais podem desempenhar algum papel na etiopatogenia da doença. Porém, devido à baixa incidência e diagnóstico, é necessária uma investigação mais detalhada sobre esses fatores etiológicos (Giddings e Richter, 2000; Jung *et al.*, 2015).



**Figura 3. Principais vias de sinalização envolvidas no desenvolvimento da osteocondromatose.** Principais vias de sinalização na osteocondromatose. Mutações nos genes EXT1 e EXT2 causam deficiência de sulfato de heparano, desregulando vias como Hedgehog, WNT/ $\beta$ -catenina e BMP, que afetam o crescimento celular. A infecção pelo vírus da leucemia felina (FeLV) é sugerida como contribuinte para o desenvolvimento da doença em felinos.

### 2.3 DIAGNÓSTICO

Os métodos de diagnóstico da osteocondromatose incluem exames de imagem, avaliações anatomopatológicas e histopatológicas e testes genéticos (Le Roux; Kirberger; Bogner, 2014; Guo *et al.*, 2017; Khandwala *et al.*, 2017).

O exame clínico pode revelar deformidades ósseas visíveis, claudicação e dor à palpação dos ossos afetados. As radiografias são essenciais para visualizar os osteocondromas e determinar sua localização, tamanho, grau de invasão óssea e mineralização (Santos-Guzmán *et al.*, 2016; Guo *et al.*, 2017). Os osteocondromas aparecem como protuberâncias ósseas bem definidas cobertas por uma camada de cartilagem. A biópsia óssea e a análise histopatológica confirmam a presença de tecido cartilaginoso e ósseo característico dos osteocondromas (Santos-Guzmán *et al.*, 2016; Thompson e Dittmer, 2016).

### 2.3.1 Exames De Imagem

Os exames de imagem são essenciais no diagnóstico inicial e no acompanhamento da osteocondromatose. A radiografia é frequentemente o primeiro exame realizado, revelando projeções ósseas exofíticas que emergem das metáfises dos ossos longos, como o fêmur, a tíbia e o úmero. Esses osteocondromas apresentam uma continuidade do córtex e da medula óssea com o osso subjacente, característica distintiva que ajuda a diferenciá-los de outras lesões ósseas (Khandwala *et al.*, 2017; Tepelenis *et al.*, 2021).

Além da radiografia, a tomografia computadorizada (TC) pode ser utilizada para uma avaliação mais detalhada das lesões, especialmente para visualizar a extensão dos osteocondromas e sua relação com estruturas anatômicas adjacentes. A ressonância magnética (RM) é particularmente útil para avaliar a cartilagem que recobre os osteocondromas e detectar sinais precoces de transformação maligna, como o aumento da espessura da cartilagem (Le Roux; Kirberger; Bogner, 2014; Khandwala *et al.*, 2017; Tepelenis *et al.*, 2021).

### 2.3.2 Aspectos Anatomopatológicos

À macroscopia, as lesões de osteocondromatose são frequentemente observadas como projeções ósseas recobertas por tecido cartilaginoso (Levitin *et al.*, 2003; Szilasi *et al.*, 2022). As estruturas podem variar de massas nodulares a anquilosantes, geralmente multifocais a coalescentes, irregulares, brancacentas, firmes a duras, que podem se manifestar em diferentes regiões ósseas, porém com maior frequência em ossos advindos da ossificação endocondral, como ossos longos e costelas (Perazzi *et al.*, 2013; Gómez *et al.*, 2023).

Na avaliação histopatológica, o osteocondroma se apresenta como uma proliferação de células neoplásicas mesenquimais, semelhantes a condrócitos, em diferentes graus de maturação (Shupe *et al.*, 1981; Caporn e Read, 1996; Gómez *et al.*, 2023). Essas células neoplásicas estão localizadas centralmente ou próximas a áreas de osteogênese, onde são observados focos de deposição de matriz osteoide, assim como osso trabecular maduro com osteócitos em suas lacunas, circundando cavidades medulares. Nessas cavidades, há uma grande quantidade de osteoblastos revestindo as superfícies ósseas, enquanto a presença de osteoclastos é raramente observada. Na região central, é comum encontrar células hematopoiéticas e tecido adiposo, similar ao encontrado na medula óssea (Caporn e Read, 1996; Silva *et al.*, 2021).

### 2.3.3 Avaliação Gênica

Os testes genéticos desempenham papel fundamental no diagnóstico da osteocondromatose, especialmente em casos familiares ou suspeitos de mutações herdadas. A maioria dos casos de osteocondromatose está associada a mutações nos genes **Ext1** e **Ext2**, que codificam proteínas envolvidas na biossíntese do HS (Agaram *et al.*, 2020). A identificação dessas mutações pode ser realizada por meio de sequenciamento de nova geração (NGS), que permite a detecção de mutações pontuais, inserções, deleções e outras variantes genéticas. Além disso, a hibridização genômica comparativa (CGH) e a análise de polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) podem ser utilizadas para identificar grandes deleções ou duplicações que afetam os genes **Ext** (Kyriazoglou *et al.*, 2011; Guo *et al.*, 2017; Agaram *et al.*, 2020).

## 2.4 TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O prognóstico para a osteocondromatose varia dependendo da espécie, número, tamanho e localização das lesões, e a presença de complicações associadas. Frequentemente, devido à condição benigna da lesão, o tratamento é sintomático e o prognóstico é bom, especialmente se as lesões forem detectadas e tratadas precocemente (Tepelenis *et al.*, 2021). Lesões com diagnóstico mais tardio e associado a outras complicações, como compressão de tecidos, podem apresentar um prognóstico mais reservado (Levitin *et al.*, 2003).

Em felinos com osteocondromatose associada ao FeLV, o prognóstico é mais reservado devido à natureza progressiva da infecção viral em comparação com gatos negativos para o vírus (Thompson e Dittmer, 2016; Szilasi *et al.*, 2022).

A cirurgia para a remoção completa ou parcial dos osteocondromas, visando melhorar a qualidade de vida do paciente, é frequentemente bem-sucedida (Le Roux; Kirberger; Bogner, 2014; Silva *et al.*, 2021). No entanto, em casos raros, os osteocondromas podem sofrer transformação maligna para condrossarcoma, o que piora significativamente o prognóstico (De Souza; Bispo Júnior, 2014; Tepelenis *et al.*, 2021).

Em casos graves com múltiplas exostoses expansivas e compressivas, o prognóstico pode ser reservado, e a condição pode eventualmente levar à incapacidade de locomoção ou sinais neurológicos (Le Roux; Kirberger; Bogner, 2014; Tepelenis *et al.*, 2021), ou, em animais, à necessidade de eutanásia por motivos de bem-estar (Franch *et al.*, 2005; Thompson e Dittmer, 2016; Szilasi *et al.*, 2022).

Devido às diversas vias de sinalização implicadas na patogênese dos osteocondromas, incluindo as vias de sinalização do receptor do ácido retinoico- $\gamma$ , alguns pesquisadores têm realizado estudos terapêuticos com agonistas seletivos do RAR- $\gamma$ , como o palovaroteno, visando obter métodos de inibição da ossificação endocondral ectópica, que poderia resultar em osteocondromas (Yang *et al.*, 2019; Garcia *et al.*, 2021; Tepelenis *et al.*, 2021). Estudos pré-clínicos demonstraram que o palovaroteno inibe a formação de osteocondromas em modelos murinos, levando ao início de ensaios clínicos para avaliar sua eficácia e segurança em pacientes com HME (Garcia *et al.*, 2021).

### 3 RELATO DE CASO

Uma agapornis fêmea (*Agapornis fischeri*), com aproximadamente três anos de idade, foi encaminhada ao setor de Patologia da Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais para exame de necropsia. O animal vivia com outros 11 agapornis em um grande viveiro onde tinha espaço para se movimentar livremente e voar. A alimentação consistia em uma mistura de sementes para papagaios. Em março de 2023, a ave deixou de realizar a postura de ovos como usualmente fazia e começou a apresentar comportamento apático, permanecendo no ninho por períodos prolongados, com dificuldades respiratória e alimentar, além da incapacidade de voar.

No exame clínico, foram observados vários aumentos de volume nos ossos dos membros, esterno e crânio. No exame radiográfico, além dos nódulos previamente observados durante o exame físico, foram diagnosticados nódulos radiopacos nas costelas e vértebras. Gabapentina (10 mg/mL) e suspensão oral de enrofloxacina (25 mg/mL) foram prescritas, além de suplemento vitamínico. Houve leve melhora na apatia, mas a ave não recuperou a capacidade de voar, permaneceu com dificuldade respiratória e foi a óbito.

Na necropsia, foram visualizados nódulos brancos, bem definidos e duros, variando de alguns milímetros a 0,3 cm de diâmetro na articulação radiocarpal direita, terço médio da ulna esquerda, região distal do úmero direito, terços médio e distal das costelas, além das vértebras cervicais C6 e C7, vértebras torácicas T3 e T6 e vértebra lombar L1 (Fig. 2A). Um nódulo com as mesmas características foi visualizado no crânio, no centro do osso parietal (Fig. 2B e C), comprimindo o cérebro. No esterno, houve um aumento significativo de volume, com um crescimento expansivo, irregular e duro, de aparência multinodular que se projetava em direção à quilha, comprometendo sua forma anatômica e concavidade (Fig. 2D).

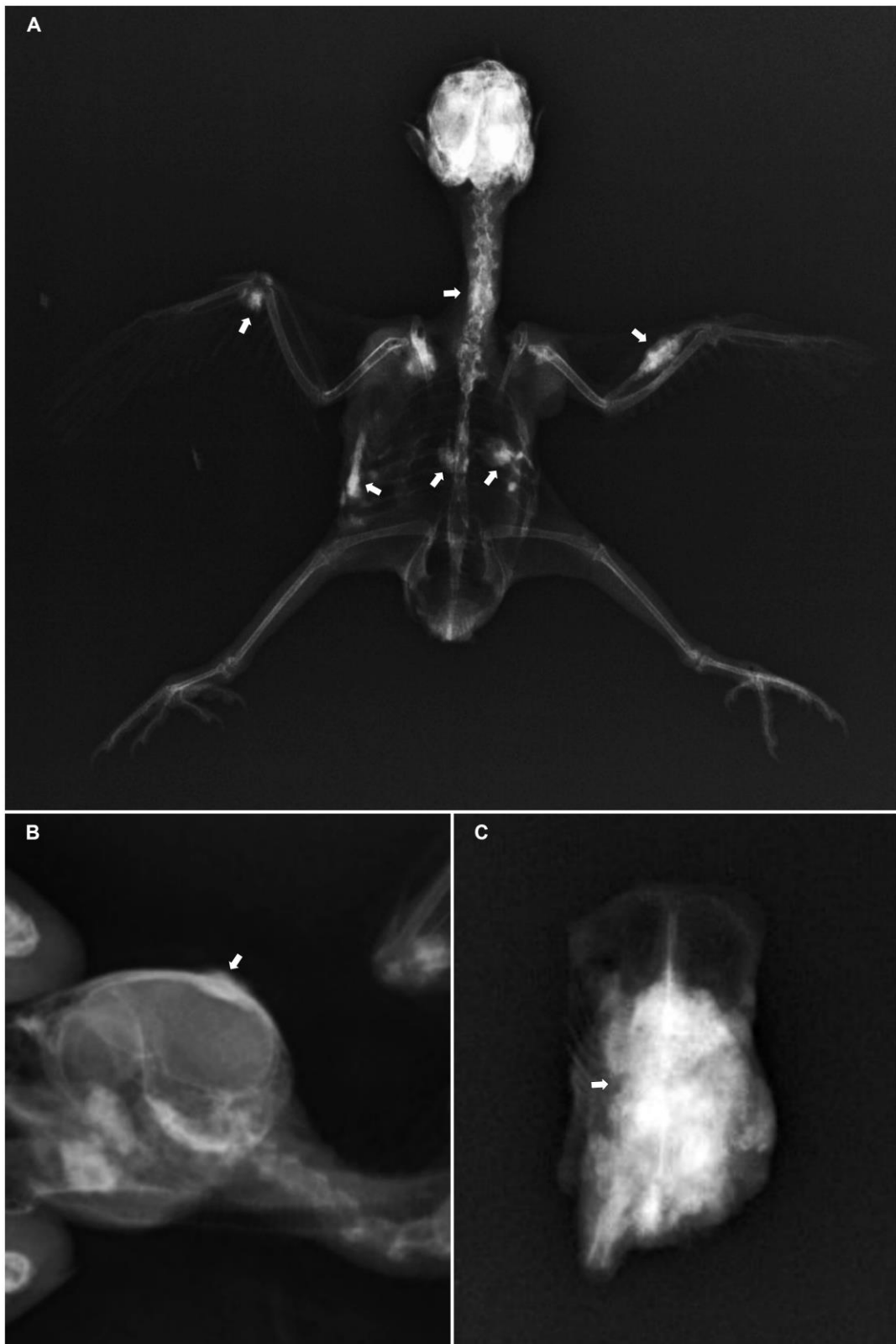


**Figura 4. Aparência macroscópica da osteocondromatose em *Agapornis fischeri*.** A) Múltiplas formações ósseas neoplásicas (osteocondromas) localizadas na articulação radiocarpal direita, no terço médio do rádio e ulna esquerdos, e nas costelas e vértebras cervicais direita e esquerda (setas). B)

Formação neoplásica no crânio (seta), vista lateral. C) Formação neoplásica no crânio (seta), vista dorsal. D) Formação neoplásica no esterno, vista lateral direita (seta).

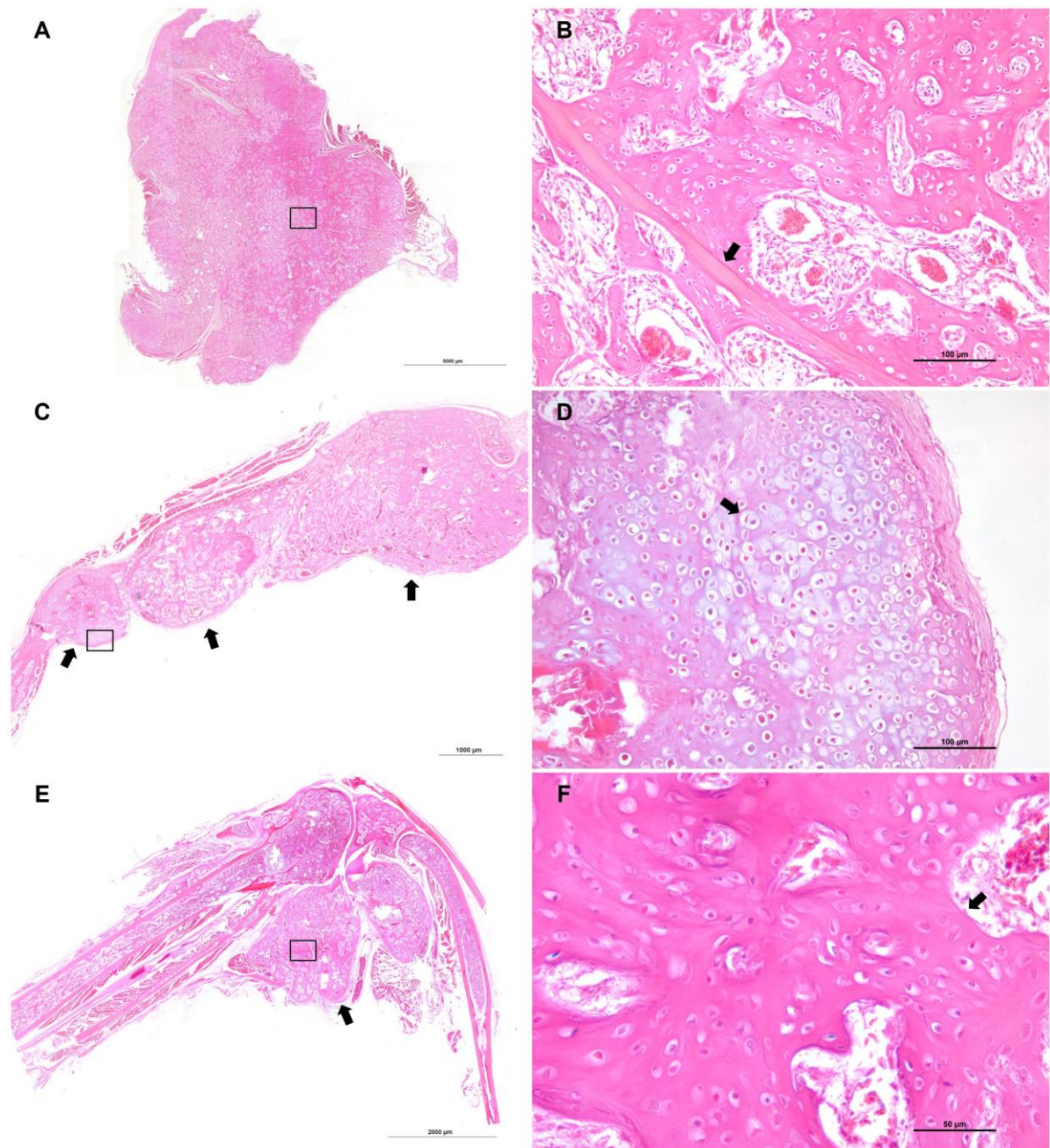
O esqueleto foi dissecado, e um exame radiográfico *post-mortem* foi realizado. Todos os aumentos de volume observados no esqueleto mostraram radiopacidade variável, dependendo do local do osso afetado (Fig. 3). As amostras do esqueleto e tecidos moles foram fixadas em formalina tamponada neutra a 10%, descalcificadas em solução de EDTA a 10% e processadas pela técnica rotineira de inclusão em parafina. Cortes histológicos de 4µm foram corados por hematoxilina e eosina (HE) para análise microscópica.

Microscopicamente, foram observadas proliferações neoplásicas mais frequentemente na superfície cortical dos ossos afetados. As neoplasias eram expansivas, encapsuladas e bem delimitadas. A proliferação estava delimitada por uma cápsula de tecido conjuntivo, e abaixo da cápsula havia uma espessa camada de condroblastos bem diferenciados e hipertróficos, dispostos irregularmente. Sobre este tecido cartilaginoso, havia uma grande quantidade de matriz óssea ou trabéculas de tecido ósseo maduro e mineralizado formadas a partir de ossificação endocondral. Na neoplasia, o tecido ósseo trabecular maduro apresentava lacunas com osteócitos centrais, e entre as trabéculas ósseas, havia tecido hematopoiético e adiposo (Fig. 4 e 5). A quantidade de tecido ósseo e cartilaginoso dentro dos nódulos variava dependendo da localização, com alguns nódulos sendo mais ossificados. Com base nas características radiográficas, macroscópicas e microscópicas, foi firmado o diagnóstico de osteocondromatose.

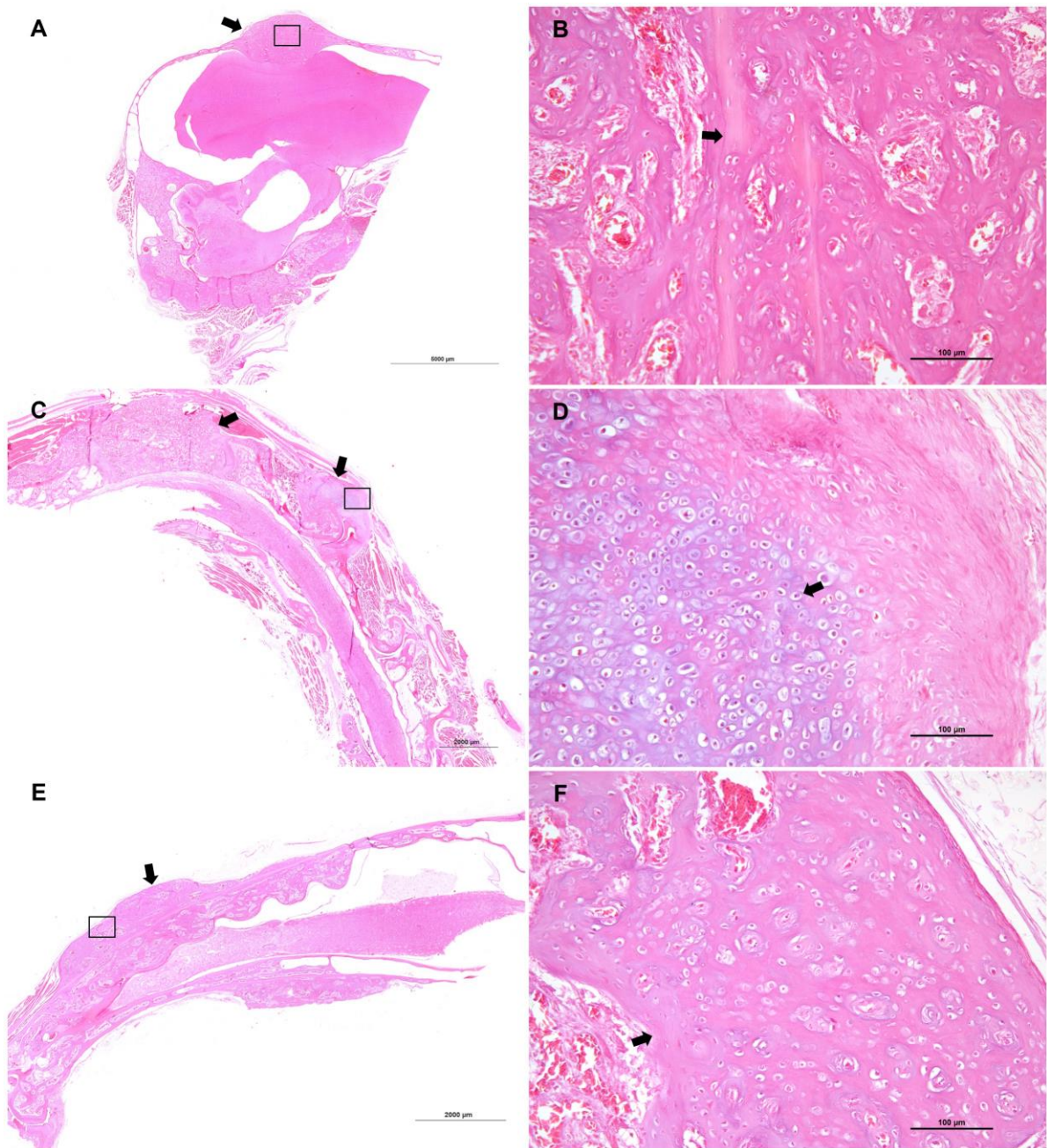


**Figura 5.** Aparência radiográfica da osteocondromatose em *Agapornis fischeri*. A) Projeção ventrodorsal, mostrando múltiplas neofomações ósseas radiopacas com limites imprecisos, localizadas na articulação radiocarpal direita, no terço médio do rádio e ulna esquerdos, nas costelas direitas e esquerdas e nas vértebras cervicais e lombares (setas). B) Projeção laterolateral esquerda, mostrando

neoformação neoplásica radiopaca no crânio (seta). C) Projeção ventrodorsal do esterno, mostrando um aumento acentuado na radiopacidade (seta).



**Figura 6. Aparência microscópica da osteocondromatose em *Agapornis fischeri*.** A) Fragmento do esterno mostrando nova formação óssea bem diferenciada e expansiva. Barra: 5 mm. B) Ampliação da região mostrada em A, demonstrando formação óssea neoplásica a partir do periósteo, com manutenção do tecido ósseo pré-existente (seta). Barra: 100 µm. C) Fragmento de costela mostrando formação óssea multinodular, bem diferenciada e expansiva (setas). Barra: 1 mm. D) Ampliação da área mostrada em C, demonstrando uma camada externa de tecido cartilaginoso bem diferenciado (seta). Barra: 100 µm. E) Fragmento da região da articulação radiocarpal mostrando formação óssea bem diferenciada e expansiva (seta). Barra: 2 mm. F) Ampliação da área mostrada em E, mostrando trabéculas ósseas espessas e confluentes (seta). Barra: 50 µm.



**Figura 7. Aparência microscópica da osteocondromatose em *Agapornis fischeri*.**  
 A) Fragmento do crânio mostrando nova formação óssea expansiva (seta). Barra: 5 mm. B) Ampliação da região mostrada em A, demonstrando formação óssea neoplásica a partir do perióstio, com manutenção do tecido ósseo pré-existente (seta). C) Fragmento das vértebras cervicais mostrando nova formação óssea multinodular, bem diferenciada e expansiva (setas). Barra: 2 mm. D) Ampliação da área mostrada em C, demonstrando uma área de tecido cartilaginoso bem diferenciado (seta). Barra: 100  $\mu$ m. E) Fragmento das vértebras lombares mostrando formação óssea multinodular, bem diferenciada e expansiva (seta). Barra: 2 mm. F) Ampliação da área mostrada em E, mostrando trabéculas ósseas espessas e confluentes (seta). Barra: 100  $\mu$ m.

### 3.1 DISCUSSÃO

O Os tumores ósseos primários em aves são raros (Reece, 1996; Dittmer *et al.*, 2012), sendo o osteossarcoma e o condroma os mais diagnosticados (Dittmer *et al.*, 2012), seguidos pelo osteoma e condrossarcoma (Turrel; McMillan; Paul-Murphy, 1987; Dittmer *et al.*, 2012). Até o momento, apenas dois casos de osteocondroma e osteocondromatose em aves foram descritos, sendo o primeiro de origem extra-esquelética (Giddings e Richter, 2000; Jung *et al.*, 2015). No entanto, este parece ser o primeiro relato de osteocondromatose em agapornis com envolvimento não apenas dos ossos provenientes da ossificação endocondral, mas também do crânio, de origem intramembranosa.

A etiopatogenia da osteocondroma/osteocondromatose é desconhecida; no entanto, algumas hipóteses são sugeridas com base na semelhança entre a camada cartilaginosa do osteocondroma e a cartilagem de crescimento ósseo. Em gatos, a doença parece estar relacionada a infecções pelo vírus da leucemia felina. Em humanos, cães e cavalos, a forma poliostótica da doença possui natureza hereditária autossômica dominante (Craig e Thompson, 2016). Em humanos, essa forma é resultado de mutações nos genes *Ext1* e *Ext2*, que levam a uma diminuição do sulfato de heparano, resultando em aumento da resposta aos proteoglicanos morfogenéticos ósseos e subsequente condrogênese excessiva no anel pericondrial (Hameetman *et al.*, 2007a). Sabe-se que o vírus da leucose/sarcoma aviária (ALSV) está associado a sarcomas em galinhas, incluindo condromas, osteomas e osteossarcomas (Nair *et al.*, 2020); no entanto, não há evidências do envolvimento deste vírus no osteocondroma.

Acredita-se que a criação e manutenção de psitacídeos em cativeiro, como animais de companhia, possam predispor a uma maior ocorrência de neoplasias devido a fatores como endogamia, exposição a agentes carcinogênicos, doenças infecciosas, principalmente virais, manejo dietético inadequado e maior longevidade em relação à vida livre (Latimer, 1994).

A ave deste relato foi a única no viveiro a apresentar a doença, e o fato de ter sido diagnosticada na idade adulta sugere um crescimento tumoral lento, diferente do observado em mamíferos, cuja manifestação é mais frequente na infância antes do fechamento das placas epifisárias (Mozos *et al.*, 2002). Além disso, alguns osteocondromas presentes na ave estavam mais ossificados em comparação com outros. Em alguns nódulos, havia apenas remanescentes de tecido cartilaginoso. Durante a fase de expansão tumoral, a lesão é composta por uma camada de cartilagem hialina externa semelhante a uma placa de crescimento, mas sem a

mesma organização. Adjacente a essa camada, há trabéculas ósseas formadas por ossificação endocondral, conforme observado em alguns nódulos. No entanto, em lesões maduras, o tecido cartilaginoso entre o tecido ósseo torna-se menos evidente devido ao processo de ossificação, podendo, em alguns casos, levar à ossificação completa do nódulo (Craig e Thompson, 2016).

Distinguir o osteocondroma do osteoma pode ser particularmente desafiador nesses casos em que o tumor já está totalmente ossificado, exigindo análises histológicas detalhadas para diagnóstico diferencial.

Os locais mais afetados pelo osteocondroma em cães e cavalos incluem as metáfises dos ossos longos, costelas, escápulas, vértebras e osso pélvico (Newell; Roberts; Baskett, 1996; Le Roux; Kirberger; Bogner, 2014; Silva *et al.*, 2021), com relatos de envolvimento da traqueia em cães (Craig e Thompson, 2016). Osteocondromas no crânio foram relatados apenas em humanos (Hongo *et al.*, 2015), gatos (Doige, 1987) e cervos da cauda-branca (Williams; Thorne; Yorgason, 1989). Em aves, a asa é o local mais frequentemente acometido por tumores ósseos primários em geral (Giddings e Richter, 2000; Jung *et al.*, 2015; Thompson e Dittmer, 2016), sendo o crânio o segundo local mais comum. Já as vértebras, esterno e costelas são locais incomuns (Giddings e Richter, 2000; Jung *et al.*, 2015).

No entanto, em relação ao osteocondroma, este parece ser o primeiro relato em uma ave onde o crânio é afetado. Embora a osteocondromatose, em muitos casos, não seja clinicamente significativa, a localização da lesão pode interferir mecanicamente na ação de tendões e ligamentos. Quando localizada nas vértebras ou no crânio, pode comprimir a medula espinhal ou o cérebro (De Souza e Bispo Júnior, 2014). Assim, os sinais clínicos dependem da localização e do tamanho do tumor.

As dificuldades respiratórias e alimentares observadas no agapornis deste relato podem ter ocorrido devido ao aumento do volume neoplásico na região do esterno, comprometendo a expansão torácica, e devido ao nódulo na vértebra cervical. A dificuldade em voar foi provavelmente causada pelo envolvimento dos ossos das asas.

Apesar de ser uma neoplasia rara em aves, o osteocondroma deve ser considerado nos diagnósticos diferenciais de neoplasias ósseas primárias, especialmente em aves mantidas em cativeiro.

### **3.2 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A osteocondromatose é uma neoplasia óssea raramente diagnosticada em aves, principalmente quando afeta ossos originados da ossificação intramembranosa. Neste caso, observou-se a presença de múltiplos nódulos ósseos radiograficamente identificados, que estavam associados a alterações macroscópicas compatíveis com lesões proliferativas e características histológicas indicativas de uma neoplasia bem diferenciada.

A maior ocorrência de tumores em aves de cativeiro, como psitacídeos, aponta para a necessidade de pesquisas que aprofundem a compreensão dos fatores predisponentes, bem como aprimorem abordagens diagnósticas e terapêuticas. Compreender a osteocondromatose em aves é fundamental para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e manejo mais eficazes.

## REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS

- AGARAM, N. P. *et al.* A molecular study of synovial chondromatosis. *Genes Chromosomes and Cancer*, v. 59, n. 3, p. 144–151, 2020.
- AGHAJANIAN, P.; MOHAN, S. The art of building bone: Emerging role of chondrocyte-to-osteoblast transdifferentiation in endochondral ossification. *Bone Research*, v. 6, n. 1, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41413-018-0021-z>.
- BEHONICK, D. J. *et al.* Role of matrix metalloproteinase 13 in both endochondral and intramembranous ossification during skeletal regeneration. *PLoS ONE*, v. 2, n. 11, 2007.
- BELTRAMI, G. Hereditary Multiple Exostoses: a review of clinical appearance and metabolic pattern. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*, v. 1, n. 4, p. 110–118, 2016. Disponível em: <http://www.ccmbm.com/common/php/portiere.php?ID=46eea87a4498533af511483920b269c9>.
- BERGE, J. C. V.; STORER, R. W. Intratendinous ossification in birds: A review. *Journal of Morphology*, v. 226, n. 1, p. 47–77, 1995.
- BEZERRA, J. A. B. *et al.* Multiple cartilaginous exostoses in a pediatric dog. *Acta Scientiae Veterinariae*, v. 47, n. April, p. 1–5, 2019.
- BLOM, J.; LILJA, C. A comparative study of growth, skeletal development and eggshell composition in some species of birds. *Journal of Zoology*, v. 262, n. 4, p. 361–369, 2004.
- CANELAS, H. A. M.; NEGRÃO, A. S.; HAMOY, A. M.; CRUZ, P. S. C.; NETO, R. M.; AZEVEDO, E. F. S.; MARINHO, L. S.; JUNIOR, H. da S. P. Osteossíntese de ossos longos em aves: Revisão. *Pubvet*, v. 14, n. 08, p. 1–18, 31 ago. 2020. Disponível em: <http://ojs.pubvet.com.br/index.php/revista/article/view/389>.
- CAPORN, T. M.; READ, R. A. Osteochondromatosis of the cervical spine causing compressive myelopathy in a dog. *Journal of Small Animal Practice*, v. 37, n. 3, p. 133–137, 1996.
- CARVALHO, M. S. *et al.* Bone matrix non-collagenous proteins in tissue engineering: Creating new bone by mimicking the extracellular matrix. *Polymers*, v. 13, n. 7, p. 1–33, 2021.

COLE, W. G. *Structure of Growth Plate and Bone Matrix*. [s.l.] Elsevier Science (USA), 2003.

CRAIG, L. E.; THOMPSON, K. G. Tumors of Joints. In: *Tumors in Domestic Animals*. Berlin, Heidelberg: Wiley, 2016. p. 337–355.

D'ARIENZO, A. *et al.* Hereditary multiple exostoses: Current insights. *Orthopedic Research and Reviews*, v. 11, p. 199–211, 2019.

DE BROT, S. *et al.* Occurrence of osteochondromatosis (multiple cartilaginous exostoses) in a domestic pig (*Sus scrofa domestica*). *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, v. 25, n. 5, p. 599–602, 2013.

DE SOUZA, A. M. G.; BISPO JÚNIOR, R. Z. Osteochondroma: ignore or investigate? *Revista Brasileira de Ortopedia (English Edition)*, v. 49, n. 6, p. 555–564, nov. 2014. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S225549711400161X>.

DERNELL, W. Tumors of the Skeletal System. In: *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. Fourth ed. [s.l.] Elsevier, 2007. p. 540–582.

DETHAROENYOS, N.; PATTANAPON, N.; PETCHDEE, S. Management of Spinal Osteochondroma in Young Golden Retriever Dog. *Advances in Animal and Veterinary Sciences*, v. 10, n. 7, p. 788–789, 2022. Disponível em: <http://researcherslinks.com/current-issues/Management-Spinal-Osteochondroma-Young-Golden-Retriever-Dog/33/25/5084/html>.

DISHOWITZ, M. I. *et al.* Notch signaling components are upregulated during both endochondral and intramembranous bone regeneration. *Journal of Orthopaedic Research*, v. 30, n. 2, p. 296–303, 2012.

DITTMER, K. E. *et al.* Primary bone tumors in birds: A review and description of two new cases. *Avian Diseases*, v. 56, n. 2, p. 422–426, 2012.

DOIGE, C. E. Multiple Osteochondromas with Evidence of Malignant Transformation in a Cat. *Veterinary Pathology*, v. 24, n. 5, p. 457–459, 26 set. 1987. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/030098588702400515>.

DUNCAN, M. *et al.* Multicentric Hyperostosis Consistent with Fluorosis in Captive Fruit Bats (*Pteropus giganteus*, *P. poliocephalus*, and *Rousettus aegyptiacus*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, v. 27, n. 3, p. 325–338, 1996.

FRANCH, J. *et al.* Multiple cartilaginous exostosis in a Golden Retriever cross-bred puppy: Clinical, radiographic and backscattered scanning microscopy findings. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology*, v. 18, n. 3, p. 189–193, 2005.

FRANZ-ODENDAAL, T. A. Induction and patterning of intramembranous bone. *Frontiers in Bioscience*, v. 1, n. 16, p. 2734–2746, ago. 2011. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003347288800952>.

FRANZ-ODENDAAL, T. A.; HALL, B. K.; WITTEN, P. E. Buried alive: How osteoblasts become osteocytes. *Developmental Dynamics*, v. 235, n. 1, p. 176–190, 2006.

FUJII, Y. *et al.* A frameshift variant in the EXT1 gene in a feline leukemia virus-negative cat with osteochondromatosis. *Animal Genetics*, v. 53, n. 5, p. 696–699, 2022.

FUKUSHI, J. I. *et al.* Expression of NG2 proteoglycan during endochondral and intramembranous ossification. *Developmental Dynamics*, v. 228, n. 1, p. 143–148, 2003.

GALEA, G. L. *et al.* Making and shaping endochondral and intramembranous bones. *Developmental Dynamics*, v. 250, n. 3, p. 414–449, 28 mar. 2021. Disponível em: <https://anatomypubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dvdy.278>.

GARCIA, S. A. *et al.* Osteochondroma Pathogenesis: Mouse Models and Mechanistic Insights into Interactions with Retinoid Signaling. *American Journal of Pathology*, v. 191, n. 12, p. 2042–2051, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2021.08.003>.

GIDDINGS, R. F.; RICHTER, A. G. Multiple exostoses in a black-masked blue lovebird (*Agapornis personata*). *Journal of Avian Medicine and Surgery*, v. 14, n. 1, p. 48–52, 2000.

GILCHRIST, R. V. Developmental and Functional Anatomy of the Lumbar Spine. *Interventional Spine*, p. 855–870, 2008.

GÓMEZ, Á. *et al.* Feline osteochondromatosis in a 12-year-old feline leukaemia virus-negative cat. *Journal of Comparative Pathology*, v. 205, p. 24–26, 2023.

GUO, X. *et al.* Targeted next-generation sequencing newly identifies mutations in exostosin-1 and exostosin-2 genes of patients with multiple osteochondromas. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, v. 242, n. 3, p. 173–181, 2017.

HAMEETMAN, L. *et al.* Decreased EXT expression and intracellular accumulation of heparan sulphate proteoglycan in osteochondromas and peripheral chondrosarcomas. *Journal of Pathology*, v. 211, n. 4, p. 399–409, 2007a.

HAMEETMAN, L. *et al.* The role of EXT1 in nonhereditary osteochondroma: Identification of homozygous deletions. *Journal of the National Cancer Institute*, v. 99, n. 5, p. 396–406, 2007b.

HARTMANN, K. Clinical aspects of feline retroviruses: A review. *Viruses*, v. 4, n. 11, p. 2684–2710, 2012.

HENNEKAM, R. C. M. Hereditary multiple exostoses. *Med Genet*, v. 28, n. 2, p. 262–266, 1991. Disponível em: <http://jmg.bmj.com/>.

HOFMANN-LEHMANN, R.; HARTMANN, K. Feline leukaemia virus infection: A practical approach to diagnosis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 22, n. 9, p. 831–846, 2020.

HOGG, D. A. A re-investigation of the centres of ossification in the avian skeleton at and after hatching. *Journal of Anatomy*, v. 130, n. Pt 4, p. 725–43, 1980. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7429964%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1233198>.

HOGG, D. A. The articulations of the neurocranium in the postnatal skeleton of the domestic fowl (*Gallus gallus domesticus*). *Journal of Anatomy*, v. 127, n. Pt 1, p. 53–63, 1978.

Disponível em:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/568132%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1235643>.

HONGO, H. *et al.* Solitary Osteochondroma of the Skull Base: A Case Report and Literature Review. *Journal of Neurological Surgery Reports*, v. 76, n. 01, p. e13–e17, 2 mar. 2015.

Disponível em: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0034-1387189>.

IKEDA, Y. *et al.* Modeling of intramembranous ossification using human pluripotent stem cell-derived paraxial mesoderm derivatives. *Regenerative Therapy*, v. 24, p. 536–546, 2023.

Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.reth.2023.09.017>.

JIANG, Z. *et al.* Wnt16 is involved in intramembranous ossification and suppresses osteoblast differentiation through the Wnt/ $\beta$ -Catenin pathway. *Journal of Cellular Physiology*, v. 229, n. 3, p. 384–392, 22 mar. 2014. Disponível em:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcp.24460>.

JUNG, D. *et al.* Multiple exostoses in a black kite (*Milvus migrans*). *Journal of Veterinary Clinics*, v. 32, n. 3, p. 272–274, 2015.

KHANDWALA, K. *et al.* Bursal Synovial Chondromatosis Secondary to Underlying Osteochondroma in a Child. *Cureus*, v. 9, n. 12, 2017.

KOVACH-ZUKIN, J. A. *et al.* Diagnostic challenge in veterinary pathology: Bony elbow mass in a domestic ferret. *Veterinary Pathology*, 2024.

KYRIAZOGLU, A. I. *et al.* Similar cytogenetic findings in two synchronous secondary peripheral chondrosarcomas in a patient with multiple osteochondromas. *Cancer Genetics*, v. 204, n. 12, p. 677–681, 2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cancergen.2011.10.013>.

LATIMER, K. S. *ONCOLOGY*. In: RITCHIE, B. W.; HARRISON, G. J.; HARRISON, L. R. (Ed.). *Avian medicine: principles and application*. p. 640–669.

LE ROUX, C.; KIRBERGER, R.; BOGNER, G. Osteochondroma and multiple cartilaginous exostosis involving the distal radius and ulna on adjacent cortices: an unusual manifestation of a common condition. *Veterinary Record Case Reports*, v. 2, n. 1, p. 1–7, 2014.

LEONE, N. C. *et al.* Hereditary multiple exostosis. *Journal of Heredity*, v. 78, n. 3, p. 171–177, maio 1987. Disponível em: <https://online.boneandjoint.org.uk/doi/10.1302/0301-620X.45B2.292>.

LEVITIN, B. *et al.* Linear osteochondromatosis in a cat. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, v. 44, n. 6, p. 660–664, 2003.

LYNCH, M.; MCCRACKEN, H.; SLOCOMBE, R. Hyperostotic bone disease in red pandas (*Ailurus fulgens*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, v. 33, n. 3, p. 263–271, 2002.

MACKIE, E. J. *et al.* Endochondral ossification: How cartilage is converted into bone in the developing skeleton. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, v. 40, n. 1, p. 46–62, 2008.

MOZOS, E. *et al.* A newly recognized pattern of canine osteochondromatosis. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, v. 43, n. 2, p. 132–137, 2002.

MUIRHEAD, T. *et al.* Osteochondrosis of the occipital condyles and atlanto-occipital dysplasia in a Belgian horse. *Canadian Veterinary Journal*, v. 44, n. 12, p. 984–986, 2003.

MUNDY, C. *et al.* Osteochondroma formation is independent of heparanase expression as revealed in a mouse model of hereditary multiple exostoses. *Journal of Orthopaedic Research*, v. 40, n. 10, p. 2391–2401, 2022.

NAIR, V. *et al.* Neoplastic Diseases. In: *Diseases of Poultry*. Wiley, 2020. p. 548–715.

NEWELL, S. M.; ROBERTS, R. E.; BASKETT, A. Presumptive tenosynovial osteochondromatosis in a horse. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, v. 37, n. 2, p. 112–115, 1996.

OLIVEIRA, N. S. P. de; SILVA, M. R. D. Da; MATTOS, C. B. R. De. Use of Pediatric Outcomes Data Collection Instrument to Evaluate Functional Outcomes in Multiple Hereditary Exostoses. *Journal of Pediatric Orthopaedics*, v. 43, n. 5, p. 332–336, 2023.

ORTEGA, N.; BEHONICK, D. J.; WERB, Z. Matrix remodeling during endochondral ossification. *Trends in Cell Biology*, v. 14, n. 2, p. 86–93, 2004.

PACIFICI, M. Hereditary Multiple Exostoses: New Insights into Pathogenesis, Clinical Complications, and Potential Treatments. *Current Osteoporosis Reports*, v. 15, n. 3, p. 142–152, 2017.

PANNIER, S.; LEGEAI-MALLET, L. Hereditary multiple exostoses and enchondromatosis. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*, v. 22, n. 1, p. 45–54, 2008.

PERAZZI, A. *et al.* Cavernous sinus syndrome due to osteochondromatosis in a cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 15, n. 12, p. 1132–1136, 2013.

PESSOA, Adriana Wanderley de Pinho. *Alterações morfológicas do tibiotarso de pintos de corte com deficiência experimental de fósforo*. 1995. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) — Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 1995.

POURLIS, A. F.; ANTONOPOULOS, J. The ossification of the pelvic girdle and leg skeleton of the quail (*Coturnix coturnix japonica*). *Journal of Veterinary Medicine Series C: Anatomia Histologia Embryologia*, v. 43, n. 4, p. 294–300, 2014.

POWERS, J. A. *et al.* Feline Leukemia Virus (FeLV) Disease Outcomes in a Domestic Cat Breeding Colony: Relationship to Endogenous FeLV and Other Chronic Viral Infections. *Journal of Virology*, v. 92, n. 18, 2018.

REECE, R. L. Some observations on naturally occurring neoplasms of domestic fowls in the State of Victoria, Australia (1977–87). *Avian Pathology*, v. 25, n. 3, p. 407–447, 12 set. 1996. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03079459608419153>.

REIS, M. de O. *et al.* Osteochondroma in a young cat infected by feline leukemia virus. *Ciência Rural*, v. 47, n. 1, p. 2015–2018, 2017. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-84782017000100551&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-84782017000100551&lng=en&tlng=en).

ROLIAN, C. Endochondral ossification and the evolution of limb proportions. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Developmental Biology*, v. 9, n. 4, p. 1–22, 2020.

RYCKX, A.; SOMERS, J. F. A.; ALLAERT, L. Hereditary Multiple Exostosis. *Hereditary Multiple Exostosis*, v. 79, n. 2, p. 597–607, abr. 2013. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1878622718301218>.

SABATER GONZÁLEZ, M. Skeletal Bone Structure and Repair in Small Mammals, Birds, and Reptiles. *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice*, v. 22, n. 2, p. 135–147, maio 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cvex.2019.01.002>.

SANTOS-GUZMÁN, J. *et al.* Multiple hereditary osteochondromatosis in a family. *Boletín Médico Del Hospital Infantil de México (English Edition)*, v. 73, n. 2, p. 111–116, 2016.

SERAKIDES, R.; OCARINO, N. de M. Ossos e articulações. In: SANTOS, R. L.; ALESSI, A. C. (Ed.). *Patologia Veterinária*. 3° ed. São Paulo: Roca, 2023.

SHUPE, J. L. *et al.* Hereditary multiple exostoses in horses. *American Journal of Pathology*, v. 104, n. 3, p. 285–288, 1981.

SILVA, C. I. F. *et al.* Lumbar Myelopathy Caused by Multiple Cartilaginous Exostoses in a Dog. *Topics in Companion Animal Medicine*, v. 44, p. 100529, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tcam.2021.100529>.

SZILASI, A. *et al.* In Situ Hybridization of Feline Leukemia Virus in a Case of Osteochondromatosis. *Veterinary Sciences*, v. 9, n. 2, 2022.

TAKARADA, T. *et al.* Genetic analysis of Runx2 function during intramembranous ossification. *Development (Cambridge)*, v. 143, n. 2, p. 211–218, 2016.

TEPELENIS, K. *et al.* Osteochondromas: An updated review of epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, radiological features and treatment options. *In Vivo*, v. 35, n. 2, p. 681–691, 2021.

THOMPSON, K. G.; DITTMER, K. E. Tumors of Bone. In: *Tumors in Domestic Animals*. [s.l.] Wiley, 2016. p. 356–424.

TURREL, J. M.; MCMILLAN, M. C.; PAUL-MURPHY, J. DIAGNOSIS OF TUMORS OF COMPANION BIRDS II . TREATMENT. *Association of Avian Veterinarians*, v. 1, n. 4, p. 159–165, 1987.

TURREL, J. M.; POOL, R. R. PRIMARY BONE TUMORS IN THE CAT: A Retrospective Study of 15 Cats and A Literature Review. *Veterinary Radiology*, v. 23, n. 4, p. 152–166, 19 jul. 1982. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1740-8261.1982.tb01099.x>.

VIMALRAJ, S. Alkaline phosphatase: Structure, expression and its function in bone mineralization. *Gene*, v. 754, n. April, p. 144855, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144855>.

WEBB, J. A. *et al.* Multilobular osteochondrosarcoma of the os penis in a dog. *Canadian Veterinary Journal*, v. 50, n. 1, p. 81–84, 2009.

WEIN, M. *et al.* Differential osteopontin expression in human osteoblasts derived from iliac crest and alveolar bone and its role in early stages of angiogenesis. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, v. 37, n. 1, p. 105–117, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00774-017-0900-1>.

WHITE, A.; WALLIS, G. Endochondral ossification: A delicate balance between growth and mineralisation. *Current Biology*, v. 11, n. 15, p. 589–591, 2001.

WILLIAMS, B.; SOLOMON, S.; WADDINGTON, D.; THORP, B.; FARQUHARSON, C. Skeletal development in the meat-type chicken. *British Poultry Science*, v. 41, n. 2, p. 141–149, maio 2000. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/713654918>.

WILLIAMS, E. S.; THORNE, E. T.; YORGASON, I. J. Cranial Osteochondroma in a White-tailed Deer (*Odocoileus Virginianus*). *Journal of Wildlife Diseases*, v. 25, n. 2, p. 258–261, abr. 1989. Disponível em: <https://meridian.allenpress.com/jwd/article/25/2/258/119317/Cranial-Osteochondroma-in-a-White-tailed-Deer>.

WILLIAMS, S.; ALKHATIB, B.; SERRA, R. Development of the axial skeleton and intervertebral disc. In: *Current Topics in Developmental Biology*. 1. ed. [s.l.] Elsevier Inc., 2019. p. 49–90.

XIAN, C. J. *et al.* Intramembranous ossification mechanism for bone bridge formation at the growth plate cartilage injury site. *Journal of Orthopaedic Research*, v. 22, n. 2, p. 417–426, 2004.

YANG, C. *et al.* Insights into the molecular regulatory network of pathomechanisms in osteochondroma. *Journal of Cellular Biochemistry*, v. 120, n. 10, p. 16362–16369, 2019.

YANG, Y. Q. *et al.* The role of vascular endothelial growth factor in ossification. *International Journal of Oral Science*, v. 4, n. 2, p. 64–68, 2012.

YOTHAKOL, N. *et al.* Synovial osteochondromatosis mimicking juvenile idiopathic arthritis in an adolescent: a case-based review. *Clinical Rheumatology*, v. 41, n. 8, p. 2571–2580, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10067-022-06224-w>.

## APÊNDICE I - ARTIGO ACEITO E PUBLICADO

Osteochondromatosis in lovebirds (*Agapornis fischeri*)  
 Braz J Vet Pathol, 2024, 17(2), 112-116  
<https://doi.org/10.24070/bjvp.1983-0246.v17i2p112-116>




112



**BJVP**  
 Brazilian Journal of Veterinary Pathology  
 ISSN 1983-0246

### Case Report

## Osteochondromatosis in lovebirds (*Agapornis fischeri*)

Acácia Eduarda de Jesus Nascimento<sup>1</sup> , Felipe Martins Pastor<sup>1</sup> ,  
 Izabel Luiza Andrade Rezende<sup>1</sup> , Rogéria Serakides<sup>1</sup> , Natália de Melo Ocarino<sup>1\*</sup> 

<sup>1</sup>Laboratório de Patologia do Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinárias, Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais, Avenida Presidente Antônio Carlos, 6627, CEP: 30.161-970, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

\*Corresponding author: [nataliaocarino@gmail.com](mailto:nataliaocarino@gmail.com)  
 Submitted: June 4rd, 2024. Accepted: July 10th, 2024.

### Abstract

The present work describes the radiographic and anatomopathological findings of osteochondromatosis in the skeleton of a female lovebird (*Agapornis fischeri*), approximately three years old, with a history of apathy, difficulty in breathing and feeding, and inability to fly. Macroscopically, expansive multinodular enlargements of varying sizes and degrees of hardness were observed in the sternum, skull, right radiocarpal joint, ulna, humerus, ribs, and vertebrae. On post-mortem radiographic examination, the nodules showed varying degrees of radiopacity. Microscopically, the neoplastic nodules were almost always located on the cortical surface of the affected bones and were composed of a layer of chondrocytes in different phases of differentiation, predominantly hypertrophic and well differentiated. Adjacent to the neoplastic cartilaginous tissue was the osteoid matrix or mature, mineralized trabecular bone tissue formed by endochondral ossification. Within the neoplasm, hematopoietic tissue and adipose tissue were observed among the trabecular bone tissue. Based on radiographic, macro, and microscopic characteristics, the diagnosis of osteochondromatosis was made.

**Keywords:** avian, bone neoplasms, captive birds, osteochondroma.

### Introduction

Osteochondroma is a benign primary bone neoplasm surrounded by a layer of hyaline cartilage that arises from the surface of a bone formed by endochondral ossification (21). Osteochondromas can develop in single or multiple forms. In the single form, there is monostotic development, that is, tumor growth in just one bone, classified as solitary osteochondroma. In the multiple form, there is polyostotic development where multiple bones are affected, classified as osteochondromatosis or multiple cartilaginous exostosis (21). In domestic animal species, there is no breed predisposition or sex predilection (1, 23).

The etiopathogenesis of the disease is unknown, but the neoplasm can develop in any bone that is formed by endochondral ossification from its physis or subarticular

cartilage (13). However, the presence of osteochondromas in intramembranous ossified bones, such as the skull, has already been described in humans (9), cats (5), and white-tailed deer (24).

Although osteochondromatosis has already been described in several species, including humans (17), horses (19), canines (13), rodents (14), and felines (7), reports of the disease in birds are rare (6,10). To the authors' knowledge, there is only one case described in lovebirds with involvement of several bones, all arising from endochondral ossification (6). Therefore, the aim of this report is to describe the radiographic, macroscopic, and microscopic characteristics of a rare case of osteochondromatosis in lovebirds (*Agapornis fischeri*) with involvement of bones arising from the endochondral and intramembranous ossification processes.

