

Displasia fibrosa: relato de caso e revisão de literatura

Fibrous dysplasia: story of case and revision of literature

Ângelo Atalla¹, Abrahão Elias Hallack Neto², Angela Maria Gollner³, Domingos Junqueira Frosoni⁴, João Garibaldi de Rezende Júnior⁴, Filipe Sarto de Sousa⁴, Gustavo Ferreira da Mata⁴, Dóris Junqueira Frosoni⁵, Adson da Silva Passos⁵

RESUMO

A displasia fibrosa (DF) do osso é uma desordem congênita, não hereditária, do esqueleto e de caráter benigno, que cursa com amplo espectro de apresentação, variando do assintomático à dor óssea, fraturas de repetição, deformidades ósseas (fêmur em cajado de pastor e fácies leonina) e compressão de nervos cranianos. É comumente referida como uma doença óssea de alto *turnover*. Todos os casos contêm a mutação GNAS1. A DF apresenta duas formas: a monostótica, mais comum, e a poliostótica, mais rara, que quando acompanhada de manchas café-com-leite e puberdade precoce constitui a síndrome de McCune-Albright. O tratamento pode ser feito com medicamentos como bifosfonato ou de forma cirúrgica, objetivando-se a correção das lesões. Este trabalho relata o caso de um menino de cinco anos de idade cujos sinais e sintomas conduziam ao diagnóstico de DF. Além disso, faz revisão de literatura sobre uma doença pouco comum, com variada gama de diagnósticos diferenciais.

Palavras-chave: Displasia Fibrosa Óssea; Displasia Fibrosa Monostótica; Displasia Fibrosa Poliostótica.

ABSTRACT

Background and Objectives: Fibrous Dysplasia (FD) of bone is a benign not hereditary congenital disorder of medullary bone maintenance in which bone undergoing physiologic lysis is replaced by abnormal proliferation of fibrous tissue, resulting in asymmetric distortion and expansion of bone. It may be confined to a single bone (monostotic) or involve several bones (polyostotic). Prompt recognition of this disease is important once it takes part in a wide group of differential diagnosis. This review is intended to provide clinicians with an understanding of the pathophysiology that underlies FD and its presentation forms. Methods: This article reviews and analyzes literature relevant to the pathophysiology and management of FD and presents a case-study of a five-year-old boy who came down with it. Methods include search of MEDLINE, and bibliographic search of current textbooks and journal articles. Results and Conclusions: The patient who was investigated had, at the beginning, bone pain and other symptoms leading to a possible diagnosis of FD, which was confirmed by bone biopsy. He remains asymptomatic.

Key words: Fibrous Dysplasia of Bone; Fibrous Dysplasia, Monostotic; Fibrous Dysplasia, Polyostotic.

¹ Chefe do Serviço de Hematologia do HU-UFJF, Juiz de Fora – MG, Brasil.

² Doutor em Medicina pela FMUSP.

³ Professora Assistente de Patologia da UFJF.

⁴ Médico formado pela FMUFJF.

⁵ Médico(a) formado(a) pela FM da UNIRIO.

Recebido em: 17/02/2009

Aprovado em: 04/03/2009

Instituição:

Hospital Universitário de UFJF, Juiz de Fora – MG, Brasil.

Endereço para correspondência:

Domingos Junqueira Frosoni

Rua Padre Café, 631, ap. 404, Bairro São Mateus

Juiz de Fora – MG, Brasil

CEP: 36016-450

E-mail: mingo_med@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

A displasia fibrosa (DF) do osso é uma desordem congênita não hereditária, do esqueleto, de caráter benigno.^{1,2} É caracterizada pela substituição gradual do tecido ósseo normal e da medula óssea por tecido fibroso, levando a lesões osteolíticas, fraturas e deformidades.^{1,6} Representa aproximadamente 2,5% das desordens ósseas e 7% dos tumores ósseos benignos.⁴

A displasia fibrosa pode ocorrer como uma lesão esquelética isolada (forma monostótica) ou afetar múltiplos ossos (forma polioestótica).^{1,3,5,6} Em 1937, McCune, Bruch e Albright descreveram uma variante da forma polioestótica, marcada pela presença da tríade: displasia fibrótica polioestótica, máculas cutâneas café-com-leite e puberdade precoce.^{6,7} Esta ficou conhecida como síndrome de McCune Albright.⁷ Já a síndrome de Mazabraud define a combinação da displasia fibrosa com mixomas do músculo-esquelético.⁶

A base molecular da doença é a ativação de mutações pós-zigóticas do gene *GNAS1*, que codifica a subunidade α da proteína G estimuladora.⁴ A mutação tem distribuição em mosaico e resulta no aumento localizado da estimulação de adenilciclase e produção excessiva de AMPc (adenosina de monofosfato cíclico) nas células mutantes.^{5,6} Recentemente, foi reconhecido que a DF expressa a mutação *GMSA1* em células da linhagem osteoblástica, tal que cada lesão da doença pode ser vista como uma função anormal das células osteogênicas no desenvolvimento do osso e da medula óssea.⁶

A maioria das lesões da DF são assintomáticas e, geralmente, são detectadas pelo exame de Raios-X. Os sintomas iniciais são, frequentemente, diagnosticados durante a infância ou adolescência. Manifesta-se como dor óssea, fraturas de repetição, deformidades ósseas e compressão neurológica.^{4,8}

Relata-se o caso de um paciente atendido no ambulatório de hematologia da UFJF cujo diagnóstico foi feito a partir de radiografias e biopsia de medula óssea, com breve discussão de revisão de literatura.

RELATO DE CASO

WSL, sexo masculino, pardo, cinco anos, natural e residente em Viçosa-MG. Paciente encaminhado ao Serviço de Hematologia do Hospital Universitário (HU-UFJF) com queixas de dores ósseas recorrentes, sobretudo em fêmur e coluna lombar. As radiografias revelaram densidade em vidro fosco da cavidade medular do

úmero esquerdo e áreas escleróticas e radiolúescentes no fêmur direito e ilíacos, além de áreas radiolúescentes em vidro fosco no fêmur direito e esclerose óssea da base do crânio (Figura 1). Realizada biopsia de crista ilíaca (Figura 2), evidenciaram-se espaços medulares amplamente substituídos por tecido conjuntivo fibroso, exibindo depleção de todas as linhagens. A biopsia mostrou megacariócitos displásicos, raros aglomerados eritróides e os granulócitos, indicando o diagnóstico de displasia fibrosa polioestótica. Pela ausência de manchas café-com-leite e desenvolvimento normal, sem indícios de puberdade precoce nem outras disfunções endócrinas, não foi inferida a possibilidade de síndrome de McCune-Albright. Não foram constatadas alterações no hemograma; a dosagem da fosfatase alcalina foi de 2.214 U/L (referência de 1-12 anos: < 350 U/L).



Figura 1 - Esclerose óssea dos ossos da base do crânio.

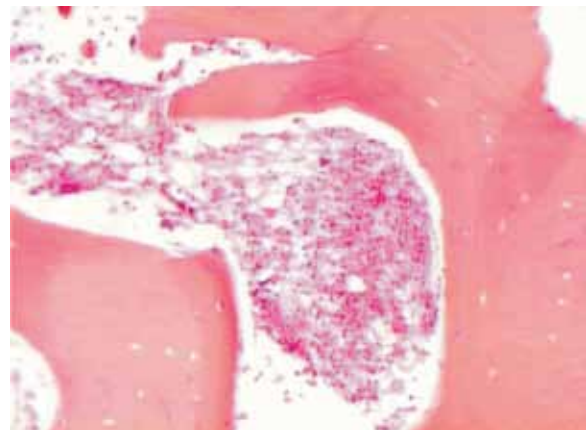


Figura 2 - Medula óssea mostrando espaços medulares amplamente substituídos por tecido conjuntivo fibroso. Os espaços exibem depleção de todas as linhagens, sendo observados megacariócitos displásicos, raros aglomerados eritróides e os granulócitos.

DISCUSSÃO

A displasia fibrosa do osso é comumente referida como uma doença óssea de “alto *turnover*”.³ Todos os casos contêm a mutação GNAS1.^{3,4,7} As lesões são vistas como defeitos de expansão medular, com adelgaçamento do córtex.⁸ Há proliferação de células semelhantes a fibroblastos que, em algumas áreas, têm características de osteoblastos, com produção de matriz extracelular que pode se calcificar e ter aspecto de osso trançado; e em outras áreas a célula tem características de condroblastos, produzindo cartilagens.^{4,7} Acredita-se também que a anormalidade genética das células do osso possa alterar a resposta hormonal destas. As células ósseas teriam mais sensibilidade metabólica e hormonal para os determinantes do *turnover* ósseo.¹ Isso poderia explicar as mudanças no manejo renal acerca do fosfato nos níveis séricos do paratormônio e no *turnover* ósseo aumentado.

A forma mais comum de displasia óssea é a forma monostótica, que é diagnosticada com mais frequência em adultos jovens. As lesões podem ser assintomáticas e comumente o primeiro sintoma é dor e fratura patogênica. Estudos da história natural não sugerem que lesões monostóticas progridam rapidamente ou se tornem poliestóticas, mas mudanças sarcomatosas podem ocorrer.⁹ A forma poliestótica é mais rara, podendo associar-se a manchas café-com-leite e puberdade precoce, constituindo a síndrome McCune-Albright. Há deformidades ósseas, a saber: fêmur em cajado de pastor e fácies leoninas. As lesões ósseas tendem a ser unilaterais e com o tempo se estendem para outros ossos.⁹ O distúrbio atinge igualmente ambos os sexos e em menos de 1% dos casos pode haver transformação maligna (degeneração sarcomatosa).⁹ No caso descrito, a apresentação da doença foi a forma poliestótica sem manchas café-com-leite ou indícios de endocrinopatias associadas.

As lesões da displasia fibrosa podem ocorrer em diáfise, metáfise e, mais raramente, em epífise.⁸ São mais frequentes em fêmur, pelve e crânio, mas podem localizar-se também em costelas, maxilas e tíbia. Os arcos vertebrais da coluna cervical são geralmente poupados.⁸ Ocasionalmente, grandes lesões em massa formam protuberâncias que comprimem tecidos moles adjacentes.⁸ Isso pode levar à compressão de estruturas nervosas, o que justifica as alterações neurológicas encontradas na doença. Estas são mais comuns na forma monostótica, contudo, também se manifestam

na forma poliestótica. Os sintomas neurológicos mais prevalentes são: cefaleia, convulsões, anormalidades de nervo cranianos e perda da audição (que é uma das complicações temidas da doença).^{3,4,7,9}

Na síndrome de McCune-Albright, há alterações endocrinológicas, tal como a puberdade precoce (mais frequente em meninas), excesso do hormônio de crescimento e da prolactina (disfunção pituitária mais frequente), hipercortisolismo e disfunção tireoideana.⁸ O raquitismo ou osteomalácia hipofosfatêmica desenvolve-se na DF com ou sem a síndrome de McCune-Albright. Tal manifestação apresenta alteração tubular que leva à perda de fosfato pela urina (hiperfosfatúria com hipofosfatemia), com consequente defeito da mineralização óssea.^{3,7,9}

Marcadores bioquímicos de formação óssea e reabsorção estão geralmente elevados na DF. Esse fato se deve ao *turnover* alterado. Estudos recentes vêm comprovando déficit de mineralização na DF, que passou a ser considerado uma forma isolada de osteomalácia.³ Em outros casos, há deficiência de vitamina D e hiperparatireoidismo.³

A DF permanece sendo um desafio clínico-patológico por várias razões.⁶ Apesar de facilmente diagnosticada, a DF pode comumente lembrar, clínica e radiologicamente, outras doenças benignas que também cursam com lesões fibro-ósseas do esqueleto e (apesar de raro) podem ser confundidas com tipos indefinidos de malignidade.⁶ A ampla variedade de gravidade da DF tem dificultado comparar um grupo de pacientes com outro.¹⁰

Marcadores do metabolismo ósseo estão geralmente correlacionados com diferentes níveis da atividade da doença. Fosfatase alcalina (FA), osteocalcinina, paratormônio (PTH), fosfatase alcalina específica do osso, piridinoline e desoxipiridinoline são alguns dos marcadores associados à atividade da doença.^{3,7,10} Existem duas situações em que esses marcadores decresceram: uso de bifosfonado e tempo de quiescência (repouso) da doença. Porém, nessas duas situações a porcentagem de envolvimento ósseo permaneceu inalterada.^{1,10} Os marcadores bioquímicos utilizados na avaliação inicial do nosso paciente foram: FA (2214U/L), PTH, cálcio e fósforo, nos quais observou-se significativa elevação de FA e osteopenia.

O aspecto radiológico é de hiperostose em base de crânio, lesões líticas e expansivas tipo “vidro fosco” em ossos longos, bordas irregulares devido à erosão endosteal e ao afinamento cortical.^{5,6,10} O estudo com radioisótopos mostrou mais captação nas áreas

as afetadas.⁵ O envolvimento da cabeça e pescoço é comum. Ocorre em cerca de 10 a 30% das formas monostóticas e 50 a 100% das formas poliostóticas. Nessa região há divergências quanto à localização preferencial. Alguns acreditam ser o maxilar, seguidos dos ossos frontal e etmoide.^{5,6,10} A cintilografia de esqueleto com tecnécio 99m tem sua relevância para estadiamento do comprometimento de múltiplos ossos na DF poliostótica.

O estudo histológico na DF mostra tecido ósseo impróprio e com excesso de matriz fibrosa, além de extensas áreas de fibrose medular.^{3,6,7,10} O principal defeito, portanto, parece ser a maturação incompleta dos osteoblastos a partir das células estromais da medula óssea.^{3,5,6,7,10}

Na abordagem radiológica do caso descrito realizou-se telerradiografia de corpo inteiro na qual se constataram as seguintes alterações: densificação em vidro fosco e áreas radioluscentes em diáfise de fêmur direito e diáfise e metáfise de úmero esquerdo, além de áreas escleróticas dos ossos da base do crânio. Pela alta suspeição de DF pela apresentação clínica, radiológica e laboratorial, optou-se pela realização de biópsia de crista íliaca, que confirmou o diagnóstico.

O diagnóstico diferencial da displasia fibrosa se faz com hiperostose, osteoma, osteocondroma, cordoma, meningioma hiperostótico, granuloma reparador de células gigantes, tumor marrom do hiperparatireoidismo e o fibroma ossificante. Podem ser diferenciados pelos métodos de imagem, entretanto, o diagnóstico de certeza é conhecido pelo exame anatomopatológico. A tomografia computadorizada e a ressonância nuclear magnética são úteis no diagnóstico diferencial.^{5,7}

Os estudos mostram evidências de que na DF tratada com bifosfonato intravenoso (pamidronato e alendronato) a dor óssea pode ser aliviada, o *turnover* ósseo pode ser reduzido e as lesões radiológicas podem ser melhoradas.^{11,10} Vários trabalhos têm estudado o tratamento não cirúrgico da DF.¹⁰ A existência de aumento da atividade de remodelamento ósseo, pelo menos nas formas agressivas, estimulou a abertura de alguns ensaios terapêuticos com calcitonina, a fim de inibir a atividade osteoclástica.¹⁰

O pamidronato intravenoso mostrou-se promissor no tratamento não cirúrgico para a DF, uma vez que induz melhoras radiológicas e bioquímicas em alguns pacientes e pode aliviar a dor óssea na maioria dos indivíduos afetados.¹⁰ Esse tratamento foi bem tolerado, mas a possibilidade de defeitos na

mineralização óssea deve ser monitorada em pacientes jovens.^{1,10} Outros estudos serão necessários para estabelecer amplamente a eficácia do pamidronato na DF.¹⁰ Suplementos de cálcio, vitamina D e fósforo podem ser úteis em pacientes com deficiência desses elementos.¹¹

A estabilização cirúrgica é usada para evitar fraturas patogênicas e destruição dos espaços articulares. E, como esperado, pacientes com a forma SMA (McCure-Albright) têm doença mais ampla e percurso mais complicado, geralmente com múltiplas fraturas, e requerem tratamento cirúrgico adequado.⁶

Os sinais e sintomas relacionam-se ao crescimento ósseo, sendo frequentes às deformidades crânio-faciais, proptose e outras complicações oculares como ceratite secundária, restrição de movimentos oculares e diplopia. Em casos raros, a DF pode ser complicada pelo consumo de fosfato renal. O raquitismo ou osteomalácia hipofosfatêmica desenvolve-se nos pacientes acometidos pela DF poliostótica.⁷ Estes apresentam alterações tubulares renais que determinam a perda de fosfato pela urina (hiperfosfatúria com hipofosfatemia), com conseqüente defeito de mineralização óssea.⁷ A redução do fosfato sérico causa leve defeito sistêmico na mineralização óssea na DF, mas defeitos mais graves parecem ser independentes dos níveis de fosfato. É difícil recomendar suplementação de fosfato baseado em resultado isolado, porém, no defeito de mineralização com aparecimento de lesão displásica, deve-se questionar se a suplementação pode diminuir a progressão da lesão. Chapurlat *et al.*⁴ descreveram que ciclos intravenosos de 4 mg de ácido zolendronico deveriam ser realizados a cada seis meses.

A criança do caso abordado apresentava-se somente com queixa de dor óssea, FA aumentada e discreta redução do cálcio sérico. Em concordância com a apresentação clínica com a indefinição do melhor momento para iniciar a terapia com bifosfonatos, optou-se por realizar acompanhamento ambulatorial. O paciente permanece assintomático no momento.

REFERÊNCIAS

1. Terpstra L, Rauch F, Plotkin H, Travers R, Glortoux FH. Bone Mineralization in Polyostotic Dysplasia: Histomorphometric Analysis. *J Bone Miner Res.* 2002 Nov; 17(11):1949-53.

2. Alves AL, Canavarros F, Viela DAS, Granato L, Próspero JD. Displasia Fibrosa: relato de três casos. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2002 mar/abr; 68(2):288-92.
3. Corsi A, Collins MT, Riminucci M, Howell PGT, Boyde A, Robey PG, Bianco P. Osteomalacic and Hyperparathyroid changes in Fibrous Displasia of bone: Core Biopsy Studies and Clinical Correlations. *J Bone Miner Res.* 2003 July; 18(7):1235-46.
4. Chapurlat RD, Delmas PD, Liens D. Long-Term Effects of Intravenous Pamidronate in Fibrous Dysplasia of Bone. *J Bone Miner Res.* 1997 Oct; 12(10):1746-52.
5. Lost AL, Chebli A, Kushner H, Chen CC, Kelly MH, Brillante BA, *et al.* Fracture Incidence Polyostotic Fibrous Dysplasia and the McCune-Albright Syndrome. *J Bone Miner Res.* 2004 Apr; 19(4):571-7.
6. Ippolito E, Bray EW, Corsi A, De Maio F, Exner UG, Robey PG, Grill F, *et al.* Natural history and treatment of fibrous dysplasia of bone: a multicenter clinicopathology study by the European Pediatric Orthopaedic Society. *J Pediatr Orthop B.* 2003 May; 12(3):155-77.
7. Farhat HL, Silva MRD, Castro ML, Verreschi ITN. Evolução da Displasia Fibrosa Óssea na Síndrome de McCune Albright. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 1999 Out; 43(5):351-9.
8. Shidham VB, Chavan A, Rao RN, Komorowski RA, Asmal Z. Fatty metamorphosis and other patterns in Fibrous dysplasia. *BMC Musculoskelet Disord.* 2003 Aug 28; 4:20.
9. Smith R. Paget's disease of bone, osteogenesis imperfecta, and fibrous dysplasia. *Br Med J.* 1977 Feb 5; 1(6057):365-7.
10. Collins MT, Kushner H, Reynolds JC, Chebli C, Kelly M, Gupta A, Brillante B, *et al.* An Instrument to Measure Skeletal Burden and Predict Functional Outcome in Fibrous Dysplasia of Bone. *J Bone Miner Res.* 2005 Feb; 20(2):219-26.
11. Chapurlat RD. Medical Therapy in Adults with Fibrous Dysplasia of bone. *J Bone Miner Res.* 2006 Dec; 21(Suppl 2):114-9.