



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Ortopedia

### **Displasia Fibrosa – Caso Clínico e Revisão de Literatura**

Maria Carlota Garcia Cid Teles Brito

---

**JULHO'2018**



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Ortopedia

### **Displasia Fibrosa – Caso Clínico e Revisão de Literatura**

Maria Carlota Garcia Cid Teles Brito

**Orientado por:**

Dr. Paulo Manuel Ferreira de Almeida

---

**JULHO'2018**

## Resumo

A displasia fibrosa representa uma lesão osteofibrosa intramedular benigna provocada por uma anomalia displásica do tecido mesenquimatoso que inviabiliza o processo de remodelação de tecido ósseo primário a tecido ósseo lamelar maduro. O processo de modelação óssea encontra-se igualmente alterado, condicionando uma falha no realinhamento das trabéculas ósseas. <sup>[1][2][3]</sup>

As lesões ósseas características da doença representam 5% a 7% dos tumores ósseos benignos. Afeta igualmente ambos os géneros e todas as etnias. <sup>(1)(2)(4)</sup>

Pode surgir sob a forma de doença monostótica (75%) ou poliostótica (20-30%). A Síndrome de McCune-Albright, com manchas cutâneas *café-au-lait* e alterações endocrinológicas, afeta 3% dos doentes portadores de displasia fibrosa poliostótica. Em 1% dos doentes com displasia fibrosa surgem associados mixomas intramusculares (Síndrome de Mazabraud). <sup>[4]</sup>

Estudos moleculares sugerem que uma mutação somática precoce na vida embrionária cause o mosaïcismo genético. O gene localiza-se na banda 20q13, uma área que codifica a subunidade  $\alpha$  da proteína G. Mutações ativadoras desta subunidade foram identificadas quer na forma monostótica, quer poliostótica, e parecem ser etiologicamente importantes na displasia fibrosa. <sup>[4][5]</sup>

As lesões ósseas são geralmente detetadas antes dos 30 anos, apesar de as manifestações clínicas poderem surgir previamente. <sup>[2]</sup> O espectro de severidade da displasia fibrosa é amplo. A dor óssea é, frequentemente, a primeira e única manifestação da displasia fibrosa. Outras manifestações são deformidade óssea, fraturas e alterações neurológicas por compressão nervosa. <sup>[6][7]</sup>

O prognóstico da doença baseia-se na localização das lesões e severidade das mesmas. A transformação maligna na displasia fibrosa é rara, ocorrendo em 1% dos doentes.

O tratamento da displasia fibrosa poderá requerer terapêutica médica e/ou cirúrgica. Não existem critérios definidos para a necessidade de intervenção cirúrgica dependendo, sobretudo, da gravidade da doença.

Apresentamos o caso clínico de uma doente de 13 anos com displasia fibrosa monostótica no fémur, tendo sido sujeita a tratamento cirúrgico.

**Palavras-chave:** displasia fibrosa; monostótica; poliostótica; McCune-Albright; diagnóstico diferencial; tratamento.

## Abstract

Fibrous dysplasia is a benign intramedullary osteofibrous lesion caused by a dysplastic anomaly of the mesenchymal tissue that prevents the process of remodeling of primary bone tissue into lamellar bone. Failure in the realignment of the skeletal bone is due to the change of the bone modeling mechanism. <sup>(1)(2)(3)</sup>

The fibrous dysplastic lesions account for 5% to 7% of benign bone tumors. It equally affects both genders and all ethnic groups. <sup>(1)(2)(4)</sup>

It may occur as a monostotic (75%) or polyostotic (20-30%) disease. McCune-Albright syndrome affects 3% of patients with polyostotic fibrous dysplasia. Intramuscular myxomas (Mazabraud Syndrome) appear in 1% of patients with fibrous dysplasia. <sup>(4)</sup>

Molecular studies suggest that an early somatic mutation in embryonic life causes a genetic mosaicism. The gene is located at 20q13, an area that encodes the  $\alpha$  subunit of the G protein. Activating mutations of the  $\alpha$ -subunit of the G-protein have been identified in monostotic and polyostotic form and appear to be etiologically relevant in fibrous dysplasia. <sup>(4)(5)</sup>

Bone lesions are usually detected before the age of 30, although clinical manifestations may arise earlier. The severity of fibrous dysplasia is variable. Bone pain is often the first and only manifestation of fibrous dysplasia. Other manifestations are bone deformity, fractures and neurological symptoms due to nerve compression. <sup>(2)(6)(7)</sup>

Prognosis is based on the location of the lesions and their severity. Malignant transformation is rare, occurring in 1% of patients.

Treatment of fibrous dysplasia may require medical and/or surgical therapy. There are no defined criteria for surgical intervention depending mainly upon the severity of the disease.

We describe the case of a 13-year-old patient with monostotic fibrous dysplasia of the femur that underwent surgical treatment.

**Key Words:** fibrous dysplasia; monostotic; polyostotic; McCune-Albright; differential diagnosis; treatment.

## **Índice**

<b>Resumo</b>	3
<b>Caso Clínico</b>	5
<b>Etiologia e Fisiopatologia</b>	7
<b>Apresentação Clínica</b>	12
Dor	14
Deformidade	15
Fraturas	17
<b>Métodos Complementares de Diagnóstico</b>	18
<b>Aspetos macroscópicos e histológicos</b>	22
<b>Diagnóstico Diferencial</b>	23
<b>Malignização</b>	26
<b>Tratamento da Displasia Fibrosa</b>	27
Tratamento médico	27
Tratamento cirúrgico	30
<b>Discussão e Conclusão</b>	34
<b>Bibliografia</b>	35

## Caso Clínico

Doente do sexo feminino, 13 anos, sem antecedentes pessoais ou familiares relevantes. Referenciada à Consulta Externa de Ortopedia do Hospital de Santa Maria por queixas de dor inguinal esquerda com 3 anos de evolução e dor trocantérica homolateral. No exame objetivo, sem agravamento da dor à palpação, sem adenomegalias, sem assimetrias dos membros inferiores e com normal mobilidade da anca e joelho.

O estudo através de exames complementares de diagnóstico foi feito com recurso a Radiografia (Fig. 1a, 1b), que revelou uma lesão radiotransparente a nível do colo femoral esquerdo estendendo-se até à região metafisária proximal. O estudo foi complementado com Tomografia Computorizada, que permitiu caracterizar melhor a lesão, observando-se septação com margens comunicantes com a cortical interna, delimitadas por osso esclerótico. Ao nível da cortical interna observou-se uma pequena solução de continuidade. Na cintigrafia óssea evidenciou-se hiperfixação ao nível da região trocantérica femoral esquerda. A ecografia revelou bursite trocantérica. Perante a hipótese diagnóstica de Fibroma Não Ossificante, foi requisitada RMN (Fig. 2a, 2b), tendo esta sido inconclusiva quanto à etiologia.

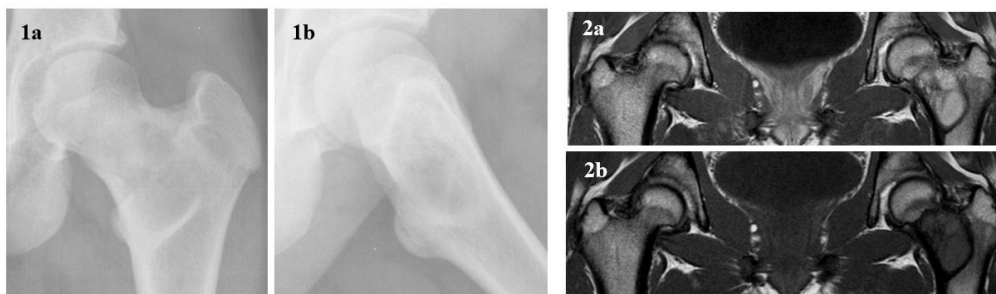


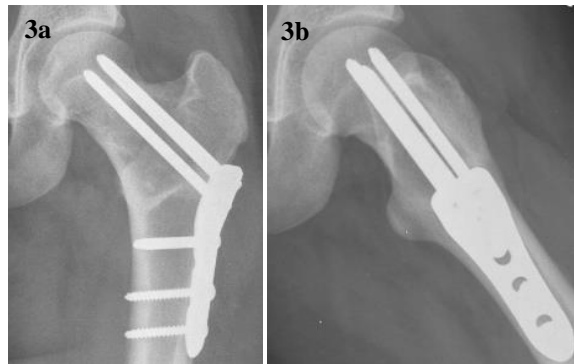
Fig. 1 e 2 – Radiografias e RMN iniciais

~~Após 4 semanas,~~ por clínica mantida, risco de fratura aumentado pela solução de continuidade ~~e ausência de diagnóstico definitivo,~~ programou-se cirurgia com abordagem lateral para curetagem da lesão, colocação de enxerto alogénico de cabeça do fémur de cadáver e fixação interna com placa e parafusos. A amostra colhida foi enviada para estudo histológico, do qual se obteve o diagnóstico anátomo-patológico de Displasia Fibrosa.

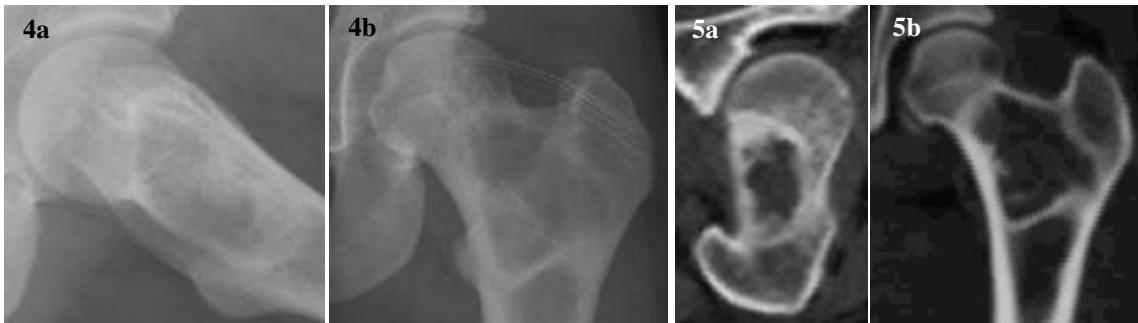
Aos 4 meses após cirurgia, a doente apresentava melhoria progressiva da dor. Radiograficamente, observou-se osteointegração do enxerto (Fig. 3a, 3b). Aos 9 meses após cirurgia, foi realizada extração de material de osteossíntese.

Decorridos 20 meses desde a cirurgia inicial, a doente apresentava-se sem queixas relevantes, à exceção de ocasional dor na face lateral da coxa, agravada pelo esforço físico. A radiografia (Fig. 4a, 4b) e TC de controlo (Fig. 5a, 5b) demonstraram osso trabecular na região previamente afetada pela lesão displásica e ausência de fraturas, nomeadamente sem a solução de continuidade observada na avaliação inicial.

Aos 28 meses após a primeira cirurgia, a doente não refere queixas álgicas e apresenta uma evolução clínica e radiológica favorável.



**Fig. 3 – Radiografia 4 meses após cirurgia**



**Fig. 4 e 5 – Radiografias e TC de controlo, 20 meses após cirurgia**

## **Etiologia e Fisiopatologia**

Lichtenstein <sup>[8]</sup> desenvolveu o termo displasia fibrosa em 1938, mas já anteriormente se encontra na literatura a referência a uma síndrome clínica composta por deformidades esqueléticas disseminadas, denominada osteíte fibrosa ou doença óssea fibroquística generalizada. Donovan McCune and Fuller Albright descreveram de forma independente, em 1937, a síndrome de McCune-Albright, atribuindo às anomalias ósseas o nome de osteíte fibrosa. <sup>[2]</sup> As manifestações extra-esqueléticas que descreveram, e que faziam originalmente parte da síndrome, foram manchas cutâneas *café-au-lait*, puberdade precoce e hipertiroidismo. <sup>[9]</sup> Em 1942, Lichtenstein e Jaffe <sup>[10]</sup> reclassificaram as anomalias ósseas como displasia fibrosa poliostótica, introduzindo a ideia de que a displasia fibrosa resultaria de uma atividade anormal do mesênquima específico da formação óssea. <sup>[2]</sup><sup>[7]</sup>

Atualmente, considera-se que a displasia fibrosa representa uma lesão osteofibrosa intramedular benigna provocada por uma anomalia displásica do tecido mesenquimatoso que inviabiliza o processo de remodelação de tecido ósseo primário a tecido ósseo lamelar maduro. O processo de modelação óssea, através do qual o osso sofre alterações em resposta a fatores fisiológicos ou forças mecânicas, encontra-se igualmente alterado, condicionando uma falha no realinhamento do esqueleto ósseo. <sup>[1]</sup><sup>[2]</sup><sup>[3]</sup>

Apesar de ser difícil estimar a verdadeira incidência e prevalência da displasia fibrosa por ser frequentemente assintomática, as lesões ósseas características da doença representam aproximadamente 5% a 7% dos tumores ósseos benignos. A doença afeta igualmente ambos os géneros e todas as etnias. <sup>[1]</sup><sup>[2]</sup><sup>[4]</sup>

Bianco *et al.* <sup>[11]</sup> foram os primeiros a demonstrar que a displasia fibrosa é uma doença das células estromais da medula óssea. Através do isolamento de genes de doentes com Síndrome de McCune-Allbright, induziu-se a produção de osso displásico em ratinhos imunocomprometidos transplantados. Este modelo celular *in vivo* da displasia fibrosa ilustrou a importância tanto das células normais como das células mutadas no desenvolvimento da displasia fibrosa. <sup>[1]</sup>

As células estromais da medula óssea constituem a linhagem a partir da qual a hematopoiese ocorre na medula óssea, e um dos subtipos são células estaminais

multipotentes capazes de se diferenciar em osteoblastos, osteócitos, condrócitos, adipócitos da medula óssea e, provavelmente, outras células.

Na displasia fibrosa, as células estromais da medula óssea começam a diferenciar-se ao longo da linhagem osteogénica, mas a diferenciação é frenada e, ao invés de ocorrer proliferação celular, há formação de massas osteofibrosas características da displasia fibrosa.

Mutações ativadores no gene *GNAS* são responsáveis por esta frenagem na diferenciação celular que ocorre nas células estromais da medula óssea. O gene *GNAS* codifica a subunidade  $\alpha$  da proteína-G ( $G\alpha$ ) localizada no cromossoma 20q13.2-13.3.

A  $G\alpha$ , enquanto proteína estimuladora, é fulcral na via de sinalização celular, iniciando uma cascata que termina na ativação da enzima adenilatociclase, a qual gera um segundo mensageiro intracelular, o AMP cíclico (AMPc).<sup>[4][7]</sup>

O AMPc é um mensageiro intracelular que serve como mediador da ação fisiológica das hormonas, tais como a hormona paratiróide (*parathyroid hormone*, PTH), hormona estimuladora de folículos (*follicle stimulating hormone*, FSH), hormona luteinizante (*luteinizing hormone*, LH), hormona estimuladora da tiróide (*thyroid stimulating hormone*, TSH), entre outras.<sup>[7][12]</sup>

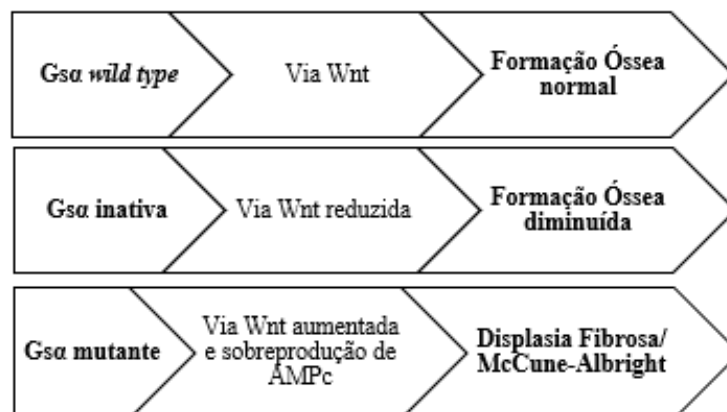
Uma mutação ativadora da  $G\alpha$  leva à sinalização AMPc/PKA independente do ligando.<sup>[7]</sup> As mutações na  $G\alpha$  associadas à displasia fibrosa encontram-se na posição 201<sup>Arg</sup>. A mutação na posição 227<sup>Gln</sup> verifica-se em <5% dos casos reportados e associa-se a displasia fibrosa/ Síndrome de McCune-Albright.<sup>[13]</sup>

Em 95% dos casos, a arginina é substituída por cisteína ou histidina, condicionando a inibição intrínseca da atividade da GTPase da  $G\alpha$ . A inibição da GTAase da proteína  $G\alpha$  promove a geração de AMPc intracelular constitutiva, independente do ligando.

No osso, as células estromais da medula óssea portadoras da mutação  $G\alpha$  comportam-se como se estivessem sob constante estimulação pela PTH.<sup>[7]</sup>

Uma grande parte dos efeitos da PTH nos órgãos-alvo é mediada pelo AMPc. Poucos minutos após a administração de PTH, a concentração de AMPc aumenta nos osteócitos, osteoclastos e outras células-alvo. O AMPc é, por sua vez, o possível responsável por funções como a secreção osteoclástica de enzimas e ácidos que provocam a reabsorção óssea e formação de 1,25-dihidroxicolecalciferol (calcitriol) nos rins.<sup>[14]</sup>

Por outro lado, o comprometimento das células estaminais mesenquimatosas à linhagem osteoblástica requer a ativação da via canónica Wnt/  $\beta$ -catenina e proteínas associadas. A via canónica Wnt/  $\beta$ -catenina provou ser importante no estabelecimento do padrão esquelético a nível embrionário, bem como no desenvolvimento do esqueleto fetal e na remodelação óssea do adulto. O sistema Wnt assume também um papel relevante na condrogénese, hematopoiese e poderá ser inibidor ou estimulador da diferenciação osteoblástica em diferentes estádios.<sup>[3]</sup> Mutações ativadoras da  $G\alpha$  mostraram potenciar a sinalização Wnt/  $\beta$ -catenina, como é o caso da displasia fibrosa, na qual se observa um aumento da sinalização Wnt/  $\beta$ -catenina. As células osteoblásticas que expressam  $G\alpha$  mutante possuem uma taxa de proliferação aumentada e diferenciação inapropriada, condicionando a sobreprodução de tecido osteofibroso desorganizado.<sup>[2] [4]</sup> Assim, é sugestivo que mutações ativadoras da  $G\alpha$  tenham um papel significativo no desenvolvimento do esqueleto ósseo e na displasia fibrosa por modularem a intensidade da sinalização Wnt/  $\beta$ -catenina. (Fig. 6)



**Fig. 6 –  $G\alpha$ , via Wnt e efeito na formação óssea.** Adaptado de Review, C.C. (2013) Fibrous Dysplasia. *Arch Pathol Lab Med*, 137, 134–138

Alman *et al.*<sup>[5]</sup> descreveram que na displasia fibrosa monostótica e poliostótica (especialmente na Síndrome de McCune-Albright) está presente a mesma mutação genética, pelo que o mecanismo molecular responsável pela doença é semelhante. Ambas as formas da doença apresentam lesões onde há simultaneamente DNA  $G\alpha$  *wild type* e  $G\alpha$  mutante. Apesar disso, na doença monostótica a  $G\alpha$  mutante apenas tem efeito local no osso (Fig. 7).



**Fig. 7 – O envolvimento da pele, osso e sistema endócrino está relacionado com uma muta o que ocorre precocemente na embriog nese, precedendo a deriva o das três camadas celulares germinativas – endoderme, mesoderme e ectoderme. O fenótipo dos indivíduos com displasia fibrosa e extensão do envolvimento esquelético está dependente da distribui o dos tecidos que cont m a muta o do gene *GNAS*. Quanto mais cedo ocorrer a muta o, mais amplos serão os efeitos.** [1] [7] [13].

Não há ainda estudos suficientes que permitam concluir se a displasia fibrosa pode surgir *de novo* na vida adulta, como resultado de uma muta o pós-natal de uma célula somática, e não durante o desenvolvimento embrionário. Este evento resultaria num clone mutado com tamanho e tempo de sobrevivência menores, sendo menor a carga mutacional no tecido afetado.

A muta o do gene *GNAS* explica a etiologia molecular das manifesta es extra-esqueléticas observadas na displasia fibrosa e, sobretudo, na Síndrome de McCune-Albright: manchas *café-au-lait* (por sinaliza o constitutiva da hormona estimuladora dos melanócitos, na pele); puberdade precoce (por sinaliza o da FSH); hipertiroidismo (por sinaliza o da TSH), etc.. [4] [7]

A hipofosfatémia/ fosfatúria, por vezes encontrada na displasia fibrosa e Síndrome de McCune-Albright,   causada pelo excesso de secre o de *phosphatonin fibroblast growth factor*, FGF-23.[4]

A displasia fibrosa é uma doença genética cuja transmissão vertical de progenitores para a descendência não se encontra descrita na literatura. Não há evidência de que a displasia fibrosa surja como resultado de uma exposição nefasta durante a vida intrauterina. <sup>[13]</sup> Estes poderão ser pontos importantes a realçar perante o doente ou progenitores do mesmo, dada a preocupação que poderão apresentar quanto à transmissão aos descendentes ou a outros filhos.

## **Apresentação Clínica**

A displasia fibrosa pode surgir sob a forma de doença monostótica - lesão óssea única - ou poliestótica - várias lesões distribuídas pelo esqueleto ósseo.

A síndrome de McCune-Albright e a síndrome de Mazabraud apresentam manifestações extra-esqueléticas juntamente com displasia fibrosa poliestótica (Tabela I).

A forma monostótica representa 75% dos doentes com displasia fibrosa e corresponde a uma lesão óssea isolada. A localização da lesão verifica-se, por ordem decrescente de frequência, nos ossos da face e crânio, costelas, fêmur, tíbia e úmero. As lesões ósseas aumentam em proporção ao crescimento esquelético, havendo cessação do crescimento da lesão quando o indivíduo termina o período de crescimento ósseo. Contudo, a maioria das lesões são assintomáticas e, frequentemente, descobertas de forma acidental numa radiografia à área anatómica correspondente.

Quando sintomática, o doente apresenta dor ou uma fratura patológica, geralmente entre os 10 e os 30 anos. O grau de deformidade na displasia fibrosa monostótica é menos severo quando comparado com o da displasia fibrosa poliestótica.

Não existe evidência da conversão da forma monostótica para a poliestótica. <sup>[1][4]</sup>

A forma poliestótica representa 20 a 30% dos casos de displasia fibrosa. As lesões verificam-se sobretudo no fêmur, tíbia, ossos da face e crânio, pélvis, costelas, úmero, rádio e ulna, coluna lombar, clavícula e coluna cervical (por ordem decrescente de frequência). Estas lesões tendem a ser unilaterais podendo, contudo, surgir bilateralmente. Apesar de a displasia fibrosa poliestótica ser menos frequente, adquire formas mais graves. Aproximadamente 60% dos doentes com displasia fibrosa poliestótica apresentam sintomas antes dos 10 anos. Os sintomas iniciais são dor no membro afetado, associada a claudicação quando se trata de um membro inferior, e fratura espontânea.

Como as lesões ósseas poliestóticas continuam a aumentar mesmo após a maturação esquelética terminar, a deformidade é progressiva e há risco aumentado de fraturas patológicas. No início da adolescência, o doente poderá apresentar um grau de deformidade óssea significativo. 70% dos doentes com envolvimento de um membro inferior apresentam dismetria por alteração da integridade estrutural do osso. <sup>[1][4]</sup>

A Síndrome de McCune-Albright caracteriza-se pela presença da forma poliostótica de displasia fibrosa, em associação com manchas cutâneas *café-au-lait* (Fig. 8) e alterações endocrinológicas. Esta síndrome representa 3% dos doentes portadores de displasia fibrosa poliostótica.

Não obstante as manifestações extra-esqueléticas da displasia fibrosa consistirem originalmente em manchas *café-au-lait*, puberdade precoce e hipertiroidismo, este espectro foi amplificado. Atualmente, encontram-se descritas alterações como excesso de hormona do crescimento (*growth hormone, GH*), hipercortisolismo, hipofosfatémia/osteomalacia, envolvimento hepático, cardíaco, entre outros. <sup>[9]</sup>

O desenvolvimento precoce de caracteres sexuais secundários pode ser sugestivo da Síndrome de McCune-Albright, sendo esta uma das manifestações endocrinológicas mais frequentes desta síndrome.

As manchas *café-au-lait* são classicamente a primeira manifestação da Síndrome de McCune-Albright e, por surgirem à nascença ou pouco após este período, podem ser um achado relevante para o diagnóstico. Não existe correlação entre o tamanho das manchas cutâneas e a extensão da doença, nem entre a distribuição das manchas e a localização da displasia fibrosa. <sup>[9]</sup><sup>[15]</sup> As lesões ósseas dos doentes com Síndrome de McCune-Albright tendem a ser maiores, mais persistentes e associadas a mais complicações. <sup>[1]</sup>



**Fig. 8 - Manchas *café-au-lait*.** Adaptado de Leet, A.I. and Collins, M.T. (2007) Current approach to fibrous dysplasia of bone and McCune-Albright syndrome. *Journal of Children's Orthopaedics*, 1, 3–17.

A Síndrome de Mazabraud é bastante rara, representando 1% dos doentes com displasia fibrosa poliostótica, e surge associada a mixomas intramusculares. <sup>[4]</sup>

Apesar de haver poucos casos descritos de displasia fibrocartilaginosa, esta pode ser considerada um subtipo de displasia fibrosa, cujas lesões apresentam uma massiva diferenciação cartilaginosa.

A apresentação clínica e curso da displasia fibrosa depende da sua localização e extensão da doença ao longo do esqueleto ósseo. As manifestações esqueléticas descritas na literatura são, sobretudo, dor, deformidade óssea, fraturas e alterações neurológicas por compressão nervosa.

<b>Tabela I. Formas de apresentação da Displasia Fibrosa</b>					
	Envolvimento Ósseo		Manchas <i>café-au-lait</i>	Alterações endocrinológicas	Mixomas intramusculares
	Único	Múltiplo			
<b>Monostótica</b>	X				
<b>Poliostótica</b>		X			
<b>Síndrome McCune-Albright</b>		X	X	X	
<b>Síndrome Mazabraud</b>		X			X

### Dor

A dor óssea é uma complicação comum da displasia fibrosa. Apesar de poder surgir em qualquer faixa etária, está geralmente ausente na infância, inicia na adolescência e progride ao longo da idade adulta. Este achado pode, em parte, ser explicado pelo facto de enquanto a massa óssea, densidade e força diminuem com a idade, as fibras nervosas sensoriais responsáveis pela inervação do osso, captação de estímulos nocivos e transmissão da informação pela medula até ao cérebro não diminuem com o envelhecimento. [6] [15]

O mecanismo da dor óssea na displasia fibrosa permanece incerto.

O osso é primariamente inervado por fibras nervosas sensoriais mielinizadas (A-delta) e fibras nervosas CGRP+, responsáveis por detetar e transmitir estímulos dolorosos da periferia para o sistema nervoso central. Estas fibras nervosas poderão ter alta afinidade para o recetor do fator de crescimento nervoso (*nerve growth factor, NFG*), o

*tropomyosine receptor kinase A (TrkA)*, que medeia os múltiplos efeitos do *NGF*, incluindo a diferenciação neuronal e sobrevivência.

Chapurlat *et al.* [6] estudaram a possibilidade de, na displasia fibrosa, as fibras nervosas sensoriais do osso sofrerem um crescimento e reorganização patológicos que justifiquem a dor óssea. Poderá haver um significativo crescimento ectópico de fibras nervosas *TrkA+*, potenciando a ação do *NGF*. As células do estroma, células imunitárias e inflamatórias parecem também ser fontes de *NGF*.

Num estudo conduzido por Chapurlat *et al.*, não se observou correlação entre a prevalência da dor nas crianças e o género, hipofosfatémia, défice de vitamina D (*cut-off* <32ng/mL) ou qualquer alteração endocrinológica. Nos adultos, o excesso de hormona do crescimento teve correlação positiva ( $p=0.031$ ) com a prevalência da dor, sugerindo que o excesso desta hormona poderá influenciar a dor.

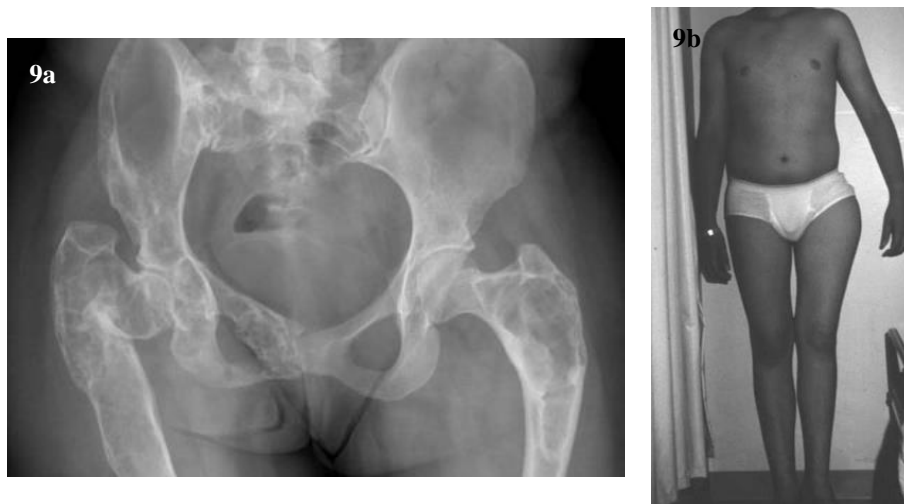
Mulheres com displasia fibrosa poderão apresentar queixas de dor mais acentuada, principalmente grávidas, pois a gravidez pode despoletar a reativação de lesões inativas sobretudo na forma polioestótica da doença. [4] [14] Devido aos recetores de estrogénios encontrados na displasia fibrosa, poderá haver aumento da dor em fases específicas do ciclo menstrual. A terapêutica hormonal anti-contracetiva tem sido associada à progressão da displasia fibrosa sugerindo que os estrogénios possuem um papel relevante no processo da doença. [1] [4]

### Deformidade

Displasia fibrosa no esqueleto apendicular provoca classicamente dor, claudicação e/ou fraturas patológicas. Fraturas recorrentes e deformidade progressiva poderão condicionar a marcha e conduzir à perda de mobilidade.

O grau de deformidade depende não só da localização e extensão da lesão, mas também da idade do doente e da forma de displasia fibrosa. Lesões polioestóticas difusas em ossos longos sujeito a carga têm propensão para a deformação, que aumenta com a idade e com o crescimento esquelético. A deformidade na forma polioestótica pode progredir após a cessação da maturidade óssea, ao contrário do que se verifica na forma monostótica. A deformidade clássica da displasia fibrosa polioestótica, designada *shepherd's crook deformity*, afeta a extremidade proximal do fémur e, quando observada radiograficamente, é patognómica de displasia fibrosa. Clinicamente, corresponde ao encurvamento lateral da região proximal da coxa, alargamento da anca e encurtamento

do membro inferior (Fig. 9a, 9b). A curvatura do colo femoral e do eixo proximal pode provocar diminuição do ângulo cervico-diafisário resultando em *coxa vara*. Outras deformidades frequentemente identificadas incluem o encurvamento anterior da tíbia, a depressão de Harrison (depressão horizontal ao longo do limite inferior do tórax, ao nível da inserção costal do diafragma) e protusão acetabular. <sup>[1]</sup> <sup>[4]</sup>



**Fig. 9a, b – Radiografia e apresentação clínica de shepherd's crook deformity.** Adaptado de DiCaprio, M.R. and Enneking, W.F. (2005) Fibrous dysplasia. Pathophysiology, evaluation, and treatment. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, **87**, 1848–1864.

A displasia fibrosa associada às vértebras é comum, condicionando escoliose, em instâncias raras de caráter severo, progressivo e até mesmo fatal. Quando não tratada, a escoliose progressiva é um dos aspetos da displasia fibrosa que pode levar a morbidade precoce. <sup>[16]</sup> A escoliose pode ser de difícil diagnóstico clínico, principalmente em doentes com deformidades que condicionem uma discrepância entre o comprimento dos membros ou deformidade pélvica com obliquidade pélvica subsequente. Deste modo, a escoliose poderá ser atribuída a compensação secundária e desvalorizada como alteração primária. <sup>[7]</sup>

Na displasia fibrosa, o envolvimento dos ossos da face e do crânio é frequente. Nesta região, a doença poderá ser assintomática e detetada incidentalmente, à semelhança do que acontece no restante esqueleto ósseo, ou apresentar-se através de uma protuberância indolor ou assimetria facial. Quando associada a dor, esta não está relacionada com o tamanho da lesão e é pouco responsiva a bisfosfonatos, requerendo por vezes tratamento com doses altas de analgésicos opióides. A expansão das lesões poderá conduzir a deformidade progressiva da face e, em casos raros (associados sobretudo ao excesso de

hormona do crescimento), perda de visão e/ou audição devido à compressão do nervo ótico e/ou do canal auditivo externo. [7] [15] [16]

### Fraturas

Os tumores ósseos benignos com latência demonstrada e risco mínimo de fratura patológica não requerem geralmente tratamento além da observação clínica. No entanto, parece não haver critérios específicos para determinar se um doente tem risco aumentado de fratura patológica, e a decisão para uma intervenção profilática é multifatorial. [1]

Em alguns doentes, a displasia fibrosa é diagnosticada quando ocorre uma fratura patológica no local da lesão, até então desconhecida.

As fraturas através de osso displásico consolidam rapidamente, mas com formação de novo osso displásico. Fraturas coaptadas ou de *stress* são comuns na área de carga máxima dentro da lesão displásica, sendo a porção medial do colo do fémur o local mais comum.

O risco aumentado de fratura depende da idade do doente (que, na displasia fibrosa, é tipicamente jovem e, estando a lesão sujeita a carga ao longo da vida), do número de lesões, da localização anatômica, tamanho, tipo e extensão da lesão, e de alterações metabólicas associadas. [1] Num estudo conduzido por Leet [7] *et al.*, em que 35 casos de displasia fibrosa polioestótica e Síndrome de McCune-Albright foram analisados, observou-se a ocorrência de 172 fraturas durante o *follow-up*, em média 14.2 anos após início do seguimento. Doentes com alterações metabólicas (puberdade precoce, hipertiroidismo, excesso de hormona do crescimento, síndrome de Cushing, hiperparatiroidismo primário e/ou fosfatúria) sofreram uma fratura patológica numa idade mais precoce face aos doentes com displasia fibrosa sem alterações metabólicas associadas (respetivamente, 6.9 anos *versus* 16.6 anos,  $p < 0.005$ ).

## Métodos Complementares de Diagnóstico

O diagnóstico de displasia fibrosa é feito predominantemente com base em achados clínicos. O despiste de deformidade dos membros, obliquidade pélvica ou assimetria facial poderá auxiliar na escolha de exames imagiológicos a pedir.

A radiografia é um método de imagem fundamental para o diagnóstico de displasia fibrosa, à semelhança do que acontece com outros tumores ósseos. No caso da displasia fibrosa, a matriz da lesão é fibrosa, sendo mais radiotransparente, homogênea e sem padrão trabecular visível. Enneking *et al.* [1] descreveram-na como uma lesão de aparência semelhante a vidro embaciado (*ground glass*) (Fig. 10a, 10b). A lesão da displasia fibrosa é caracteristicamente envolta por uma porção de osso reativo, sobretudo na margem interna, desvanecendo-se até à região do osso esponjoso. Apesar de surgir a partir do interior do canal medular, a lesão displásica vai substituindo quer o osso esponjoso, quer o cortical, pelo que a distinção entre o córtex e o canal medular poderá ser difícil. As variações da espessura cortical são causadas pela lenta velocidade de reabsorção da superfície endosteal, conferindo um aspeto descamativo à mesma. Por sua vez, a superfície periosteal é lisa e não reativa.

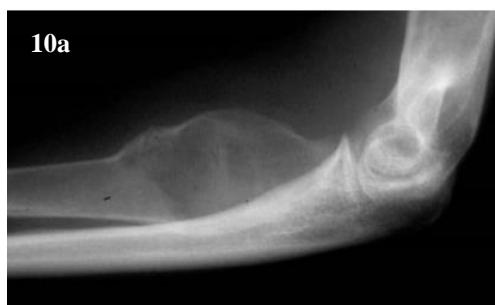


Fig. 10a, b – Radiografias de lesões com aparência semelhante a vidro embaciado (*ground glass*).

As lesões monostóticas cessam o seu crescimento após o fim do crescimento esquelético, sendo que os aspetos radiográficos refletem a maturação da lesão. Observa-se aumento da densidade da lesão e da espessura da camada óssea reativa envolvente. Lesões poliestóticas individuais apresentam um aspeto semelhantes às monostóticas.

A zona de transição entre a lesão e o tecido adjacente permite a classificação da lesão em três categorias: latentes, rodeadas por osso cortical reativo; ativas, com transição abrupta

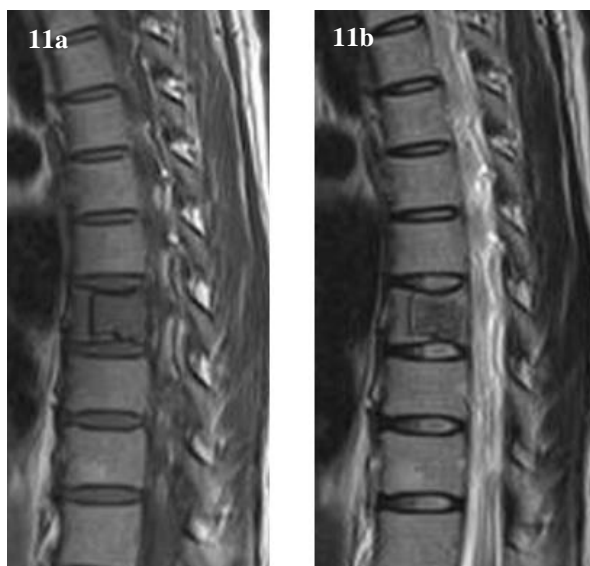
e facilmente discernível, mas sem rebordo reativo; e agressivas, com um rebordo amplo e infiltrado adjacente.

A classificação permite tirar ilações acerca da atividade da lesão, que deverá ser interpretada através de radiografias seriadas. A maioria das lesões ósseas exige pelo menos um segundo estudo com imagem, com um intervalo de meses, para confirmar a sua evolução.

Nas lesões localizadas em zonas de difícil visualização através de radiografia como, por exemplo, o sacro ou a escápula, a tomografia computadorizada será a primeira alternativa a considerar, pois revela com precisão a zona de transição entre o tecido lesado e o osso sã, bem como a matriz da lesão. É, aliás, o melhor método de imagem para observar as características da lesão. Permite estudar a extensão da lesão, os limites corticais, a espessura do córtex nativo, a reação do endóstio e perióstio, e a homogeneidade do tecido lesado. Tratando-se de uma lesão vascularizada, o meio de contraste realça a mesma. Para a displasia fibrosa craniofacial, a tomografia computadorizada sem contraste é a melhor modalidade imagiológica. [7]

A Ressonância Magnética Nuclear (RMN) é um método de imagem sensível para o estabelecimento da forma, do conteúdo e dimensão da lesão displásica. Constitui um bom método complementar à Tomografia Computorizada para obtenção de informações acerca da lesão. As características da RMN na displasia fibrosa são variáveis, sendo a heterogeneidade dependente da quantidade e grau de fibrose tecidular e diferenciação cartilágnea, trabéculas ósseas, celularidade, colagénio, a presença de quistos degenerativos ou áreas hemorrágicas. [17]

As lesões da displasia fibrosa revelam tipicamente uma intensidade de sinal baixa a intermédia em ponderação T1 e intermédia a elevada em ponderação T2. Isto deve-se ao facto de a lesão displásica ser composta principalmente por tecido fibroso e osteóide com um baixo conteúdo de água, revelando, portanto, baixa intensidade em T1; a maior intensidade em T2 não é, contudo, tão elevada como a do tecido maligno, gordura ou fluidos. Quando a lesão da displasia fibrosa apresenta osso cortical reativo envolvente, este surge como um contorno periférico preto em T1 e T2 (Fig. 11a, 11b). [1]



**Fig. 11a e 11b – Doente do sexo feminino de 30 anos com lesão de displasia fibrosa na vértebra T8. 11a – RMN em T1, lesão com intensidade de sinal baixa. 11b – RMN em T2. Ambas as imagens apresentam contorno periférico preto.**

Adaptado de Park, S.K., Lee, I.S., Choi, J.Y., Cho, K.H., Suh, K.J., Lee, J.W., et al. (2012) CT and MRI of fibrous dysplasia of the spine. *British Journal of Radiology*, 85, 996–1001.

Na avaliação inicial de um doente com displasia fibrosa, a cintigrafia óssea é útil para estudar a extensão da doença. É especialmente sensível para detetar lesões no crânio, coluna e costelas, bem como lesões nos ossos longos em fase precoce de desenvolvimento. Lesões ativas em adolescentes captam fortemente o isótopo. A captação do isótopo aumenta ao longo da vida, mas a intensidade da captação diminui com a maturação da lesão. <sup>[1] [18]</sup> Para doentes com idade inferior a 6 anos, especialmente menores de 3 anos, a cintigrafia óssea poderá não revelar todas as áreas onde, posteriormente, surgirão lesões, dado que pequenos focos displásicos não são frequentemente detetados na cintigrafia. Após os 6 anos de idade, a sensibilidade do exame aumenta, pelo que as áreas afetadas pela displasia fibrosa serão, à partida, todas contempladas, sendo pouco provável o aparecimento de novas lesões em áreas anteriormente livres de doença e, caso o mesmo se verifique, não é esperado que se trate de lesões com expressão clínica significativa. <sup>[1] [7] [18]</sup>

Através da cintigrafia óssea pode ser gerado um *score* que avalia o impacto da displasia fibrosa e prevê a necessidade futura de assistência para a marcha e qualidade de vida global. <sup>[19]</sup>

A medição sérica e urinária de marcadores do metabolismo ósseo não terá interesse em doentes com displasia fibrosa monostótica ou poliostótica frustre porque os marcadores do *turnover* ósseo estarão normais ou minimamente elevados, não constituindo uma mais-valia para o diagnóstico. <sup>[7]</sup> A requisição destes exames reservar-se-á, então, para casos selecionados. Em doentes com Síndrome de McCune-Albright, os exames laboratoriais

deverão fazer parte da avaliação de rotina e devem ser requisitados de acordo com as manifestações extra-esqueléticas do doente.

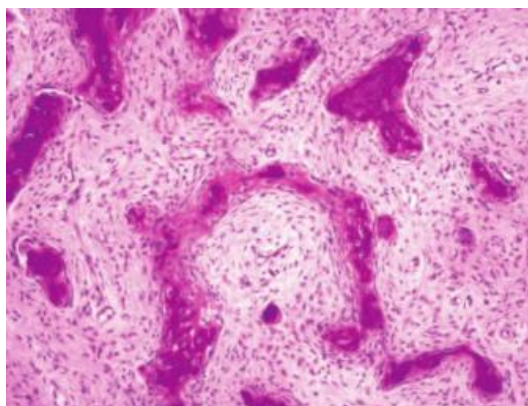
Em relação aos testes genéticos para mutações no gene *GNAS*, há alguns aspetos que devem ser tidos em consideração previamente à decisão de requisitar um teste genético na displasia fibrosa. Tratando-se de um mosaicismo genético, a maioria dos doentes apenas possui células portadoras de mutação no tecido afetado e mesmo o tecido afetado é composto quer por células portadoras de mutação, quer por células normais logo a sensibilidade da técnica genética poderá condicionar o resultado. A própria acelularidade relativa do tecido ósseo é um fator condicionante do resultado obtido num teste genético. Apesar de muito raros, os casos de displasia fibrosa disseminada sem outras manifestações extra-esqueléticas poderão beneficiar de estudo genético para distinção de outras displasias esqueléticas. <sup>[7]</sup> <sup>[20]</sup>

## Aspetos macroscópicos e histológicos

À exposição cirúrgica, a lesão de displasia fibrosa constitui um tecido amarelado, com textura arenosa, conferida por dispersas trabéculas ósseas. A disseção brusca da lesão permite que esta facilmente se destaque da porção de osso reativo que a envolve, podendo sangrar de acordo com a quantidade de pequenos vasos existentes. Raramente as lesões se estendem até aos tecidos moles. <sup>[1]</sup>

Alguns aspetos histológicos típicos permitem o auxílio no diagnóstico de displasia fibrosa. Observam-se trabéculas de osso imaturo, sem margem osteoblástica, imersas num estroma fibroso de células fusiformes displásicas (com aspeto microscópico de “sopa de letras”), sem nenhum aspeto celular de malignidade (Fig. 12). <sup>[1] [4] [21]</sup> Existe um número variável de trabéculas displásicas, imaturas, sem orientação por *stress* mecânico, alocadas num estroma mesenquimatoso imaturo, hipocelular e composto por células mesenquimatosas primitivas que produzem escassas fibrilhas de colagénio. <sup>[4]</sup> Estas trabéculas, incapazes de sofrer remodelação, raramente contêm linhas cimentadas. O *ratio* de tecido fibroso e tecido ósseo poderá variar consideravelmente. Lesões intactas examinadas num estudo mostram que as margens da lesão estão separadas do tecido ósseo que a rodeia por uma fina cápsula de osso reativo lamelar maduro.

Lóbulos cartilágneos são raros e, quando presentes, são compostos por cartilagem hialina madura rodeada por tecido osteofibroso com características típicas de displasia fibrosa. Alguns autores consideram este achado como sendo displasia fibrocartilágnea, um subtipo de displasia fibrosa. <sup>[1] [4] [21] [22]</sup>



**Fig. 12 – Aspeto histológico clássico de displasia fibrosa. Trabéculas de osso imaturo imersas num estroma fibroso de células fusiformes displásicas (com aspeto microscópico de “sopa de letras”)**

## Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial de displasia fibrosa varia com base na localização e aspeto das lesões. O diagnóstico diferencial radiográfico e histológico inclui tumor de células gigantes, fibroma ossificante, displasia osteofibrosa, condrossarcoma de baixo grau, osteossarcoma central de baixo grau, querubismo, doença de Paget e neurofibromatose tipo 1.

Na revisão de literatura, encontra-se a descrição de uma forma rara de displasia fibrosa agressiva, também denominada displasia fibrosa exofítica ou displasia fibrosa *protuberans*, que poderá mimetizar uma transformação maligna da lesão displásica. Manifestando-se clinicamente através de dor e tumefação progressivas, corresponde, em termos radiográficos, a uma lesão com destruição cortical e extensão aos tecidos moles, o que poderá sugerir malignidade. Histologicamente, todos os casos reportados de displasia fibrosa localmente agressiva possuem os aspetos característicos de displasia fibrosa.

Lesões esqueléticas osteofibrosas poderão ter aspetos radiográficos e/ou histológicos semelhantes aos da displasia fibrosa. Estas lesões são tipicamente solitárias, sem associação a manifestações extra-esqueléticas, sem mutação do gene *GNAS*.

Em tumores de células gigantes do osso as lesões adquiridas possuem aspetos histológicos semelhantes à displasia fibrosa, incluindo a proliferação de células estromais da medula óssea e a presença de células gigantes multinucleadas. É geralmente benigno, mas pode conduzir a uma destruição óssea localizada e, raramente, metastizar.

Um fibroma ossificante consiste em lesões tipicamente benignas que afetam a mandíbula e a maxila, apresentando-se como uma massa indolor, dura e expansível. Este tende a ser mais agressivo do que as lesões craniofaciais da displasia fibrosa e o tratamento consiste na excisão cirúrgica.

Displasia osteofibrosa, bem como calos ósseos pós-fraturários, podem constituir um desafio diagnóstico, apesar de a história clínica e a localização orientarem o mesmo. As lesões da displasia osteofibrosa ocorrem em crianças menores de 10 anos, ocorrendo

quase exclusivamente na fíbula e região anterior da tíbia. O doente apresentar-se-á com tumefação indolor localizada e, em casos raros, com fratura ou deformidade progressiva. Radiograficamente, observa-se uma lesão radiotransparente bem circunscrita com uma margem esclerótica característica ao longo da superfície intracortical. Tipicamente, observa-se uma margem osteoblástica em torno das trabéculas ósseas.

Raramente se confunde displasia fibrosa com uma patologia maligna, quer radiológica, quer histologicamente. Contudo, um condrossarcoma ou um osteossarcoma poderão ser detetados numa fase precoce, não possuindo ainda as características agressivas típicas. Torna-se então importante examinar cuidadosamente a lesão para excluir casos de malignidade, áreas com celularidade aumentada e núcleos atípicos. Nos casos de displasia fibrocartilágínea, com abundância de lóbulos cartilágíneos, pode ser necessária a distinção de condrossarcoma de baixo grau para melhor adequação da estratégia terapêutica. Apesar das semelhanças entre a displasia fibrosa e um osteossarcoma central de baixo grau, a distinção poderá ser feita com base na ausência de cápsula de osso reativo, limites permeáveis, mineralização densa e alterações mais agressivas ao longo do tempo no osteossarcoma central de baixo grau.

O querubismo caracteriza-se por lesões osteofibrosas progressivas sobretudo na mandíbula e maxila. Surge tipicamente na infância, verificando-se um alargamento simétrico e bilateral da região mandibular e maxilar, progredindo durante a adolescência, após a qual poderá regredir espontaneamente. Na maioria dos casos, o querubismo surge por mutação heterozigótica do *SH3BP2*.

A doença de Paget tem uma distribuição semelhante à de displasia fibrosa. Na sua forma monostótica, afeta sobretudo o crânio e, na poliostótica, os ossos longos. No entanto, desenvolve-se sobretudo na quinta década de vida, manifestando-se clinicamente na sexta década. Os aspetos radiográficos são variáveis, mas na fase reabsortiva da doença de Paget poderá haver semelhanças com displasia fibrosa. A doença de Paget juvenil, ou hiperfosfatémia hereditária, é uma forma rara de doença de Paget que surge geralmente na infância, podendo mesmo estar presente à nascença. Afeta virtualmente todo o esqueleto ósseo, manifestando-se através do alargamento e deformação dos ossos longos e espessamento dos ossos do crânio. Radiograficamente, é possível observar as áreas

afetadas e respetivos efeitos. O diagnóstico diferencial com displasia fibrosa faz-se pela elevação muito marcada dos níveis plasmáticos de fosfatase alcalina.

A Neurofibromatose tipo 1 (*NF1*) e a síndrome de McCune-Albright têm várias características sobreponíveis, incluindo as manchas *café-au-lait* e as anomalias esqueléticas. Na *NF1* encontram-se, pelo menos, seis manchas *café-au-lait*, com limites mais regulares do que os das manchas da Síndrome de McCune-Albright. As anomalias esqueléticas da *NF1* incluem cifoescoliose, displasia esfenoidal, diminuição da espessura da cortical dos ossos longos, deformidade e displasia (especialmente da tíbia, que pode resultar em pseudartrose). O diagnóstico diferencial faz-se através da confirmação, na *NF1*, de envolvimento do sistema nervoso, através de neurofibromas ou gliomas óticos, hamartomas pigmentados da íris e hiperpigmentação axilar. A *NF1* é uma doença hereditária, autossómica dominante, resultante da mutação do gene *NF1*. [1] [4] [15] [21] [23]

## Malignização

A transformação maligna na displasia fibrosa é um evento extremamente raro, ocorrendo em 1% dos doentes com displasia fibrosa ao longo da vida adulta. A identificação da transformação maligna na displasia fibrosa poderá ser difícil devido à natureza benigna da doença. O aumento rápido da dor sem trauma aparente ou alterações significativas na aparência radiográfica num curto intervalo de tempo, especialmente na mineralização, devem constituir um alerta para investigar e excluir malignidade.

A malignização é mais provável em indivíduos expostos previamente a radiação, apesar de haver casos descritos de malignização espontânea. O potencial de transformação maligna de uma lesão também se relaciona com a extensão da doença e, portanto, os doentes com displasia fibrosa poliostótica, especialmente com Síndrome de McCune-Albright, apresentam maior risco (4%). Dos 36 casos de Síndrome de Mazabraud descritos na literatura, 3 (8,3%) degeneraram em sarcoma, pelo que parece que estes doentes também têm um risco aumentado de malignização. É na terceira ou quarta décadas de vida que geralmente se verifica malignização da lesão, após 13,5 anos do diagnóstico inicial.

Piero *et al.* [24] e Ramasamy *et al.* [25] consideram que a irritação cirúrgica no local de enxertos ósseos e fixação interna poderá estar na origem do desenvolvimento de células tumorais a partir de células estaminais mesenquimatosas.

O osteossarcoma de alto grau é a alteração maligna mais comumente observada (70%), seguindo-se o fibrossarcoma (20%), o condrossarcoma (10%) e o histiocitoma fibroso maligno (4%).

Os locais mais frequentes de malignização das lesões são os ossos craniofaciais e o fémur, quer na displasia fibrosa monostótica quer poliostótica. Ainda assim, qualquer área afetada pela displasia fibrosa poderá malignizar.

Quando o diagnóstico é precoce, o prognóstico para os sarcomas é comparável ao dos casos *de novo*. Alguns autores consideram que o prognóstico de um sarcoma secundário a displasia fibrosa tende a ser pior do que o de um sarcoma primário. O tratamento deve ser baseado no subtipo histológico do sarcoma. [1] [2] [4]

## Tratamento da Displasia Fibrosa

### Tratamento médico

O controlo da dor na displasia fibrosa é necessário para garantir ao doente capacidade funcional e qualidade de vida. Os analgésicos mais utilizados para a dor associada à displasia fibrosa são os anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs), bisfosfonatos e opióides.

Muitas das lesões são descobertas acidentalmente nas radiografias e são assintomáticas. Se os achados radiográficos forem característicos de displasia fibrosa, a biópsia não está indicada. Tais lesões não apresentam risco de fratura patológica ou deformidade, pelo que a observação clínica deverá ser suficiente. O *follow-up* deve ser feito com radiografias a cada 6 meses, verificando que não há progressão da lesão. Em casos recém-diagnosticados, deve ser preconizada cintigrafia óssea para excluir a existência de outras lesões ósseas e, portanto, displasia fibrosa poliostótica. Quando se trata de displasia fibrosa poliostótica, o doente deve ser referenciado para um endocrinologista para estudos metabólico e endocrinológico que possam sugerir alterações tipicamente associadas à doença.

Inicialmente, o tratamento médico da displasia fibrosa consistia na utilização de glucocorticóides, calcitonina e radiação. Por ausência de eficácia comprovada e associação a malignização, no caso de utilização de radiação, estas terapêuticas foram substituídas por bisfosfonatos.

Os bisfosfonatos demonstraram eficácia no tratamento da displasia fibrosa, tornando-se esta a terapêutica médica preferencial. Apesar de a displasia fibrosa ser uma doença que afeta a linhagem osteoblástica (Fig. 13a), e os bisfosfonatos inibirem a atividade osteoclástica, parece haver duas razões principais para a sua utilização. A expansão da lesão é mediada pela reabsorção osteoclástica do osso normal adjacente e, inibindo a atividade osteoclástica através dos bisfosfonatos, é possível frear a expansão. Por outro lado, sendo a displasia fibrosa uma doença em que há elevado *turnover* ósseo, observa-se, por vezes, elevações dos marcadores do *turnover* ósseo e, ocasionalmente, evidência de aumento do número de osteoclastos nas lesões displásicas.

Desde os primeiros estudos acerca da utilização de bisfosfonatos que há evidência de que tanto terapêutica intravenosa como oral com bisfosfonatos em altas doses diminuem a dor e os marcadores do metabolismo ósseo. Em alguns casos, observou-se espessamento da cortical e preenchimento de lesões osteolíticas, sugerindo uma diminuição do risco de fratura e deformação óssea. O pamidronato intravenoso é o bisfosfonato mais comumente administrado. É também utilizado na doença de Paget e em doença metastática óssea, revelando bons resultados.

O ácido zoledrónico e outros bisfosfonatos com atividade anti-tumoral poderão reduzir a sobrecarga óssea provocada pela lesão, prevenir a metastização e inibir a progressão de lesões ósseas.

No entanto, os benefícios e riscos da utilização de bisfosfonatos e indicações concretas para a sua administração permanecem indefinidos. Alguns autores consideram que os bisfosfonatos devem ser considerados, mesmo na ausência de sintomas, quando existe risco de fratura, numa lesão lítica femoral ou condicionando compressão neurológica, nas lesões craniofaciais ou em doentes com osteoartrose secundária numa articulação de carga justa-lesional. Altas doses de bisfosfonatos têm sido associadas a osteonecrose da mandíbula.

Em casos de dor refratária aos bisfosfonatos pode ser necessário um tratamento alternativo. A importância da IL-6 foi estudada em ratinhos IL-6<sup>-/-</sup>, que estão protegidos contra perdas ósseas. Baseando-se nesta observação, a inibição da IL-6 poderá ser de interesse. Nas células osteoblásticas resultantes de mutação *GNAS*, há um aumento da secreção de IL-6 como resultado da ativação da proteína *Gs*, com consequente ativação osteoclástica em redor, promovendo o crescimento da lesão de displasia fibrosa e a formação de lesões osteolíticas. Há, então, uma componente hiperosteoclástica na displasia fibrosa. Assim, a inibição seletiva da IL-6 com tocilizumab, em doentes sem resposta a bisfosfonatos, tem sido objeto de estudo. Até à data, não foram descritos efeitos secundários, mas deve ser dada especial atenção ao risco de infeções e complicações metabólicas. O estudo prospetivo da terapêutica com tocilizumab pretende confirmar a eficácia a longo prazo deste tratamento. O denosumab é um anticorpo anti-RANKL utilizado para tratamento da osteoporose, que poderá ser um potencial fármaco para o tratamento da dor na displasia fibrosa, por mostrar uma marcada eficácia na redução da remodelação óssea por ação osteoclástica (Fig. 13b).

A pregabalina mostrou atenuar a dor neuropática que poderá decorrer da lesão ou reorganização ectópica das fibras nervosas e, dado que este fenómeno está associado a dor óssea na displasia fibrosa, a sua utilização pode ser vantajosa. Contudo, não existem estudos clínicos sobre a eficácia da pregabalina especificamente para displasia fibrosa.<sup>[1]</sup>  
 [6] [7] [26] [27] [28]

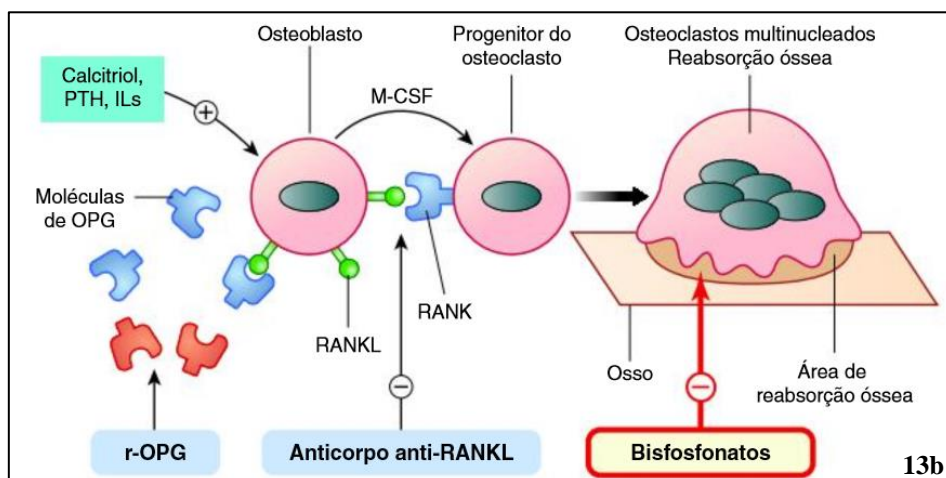
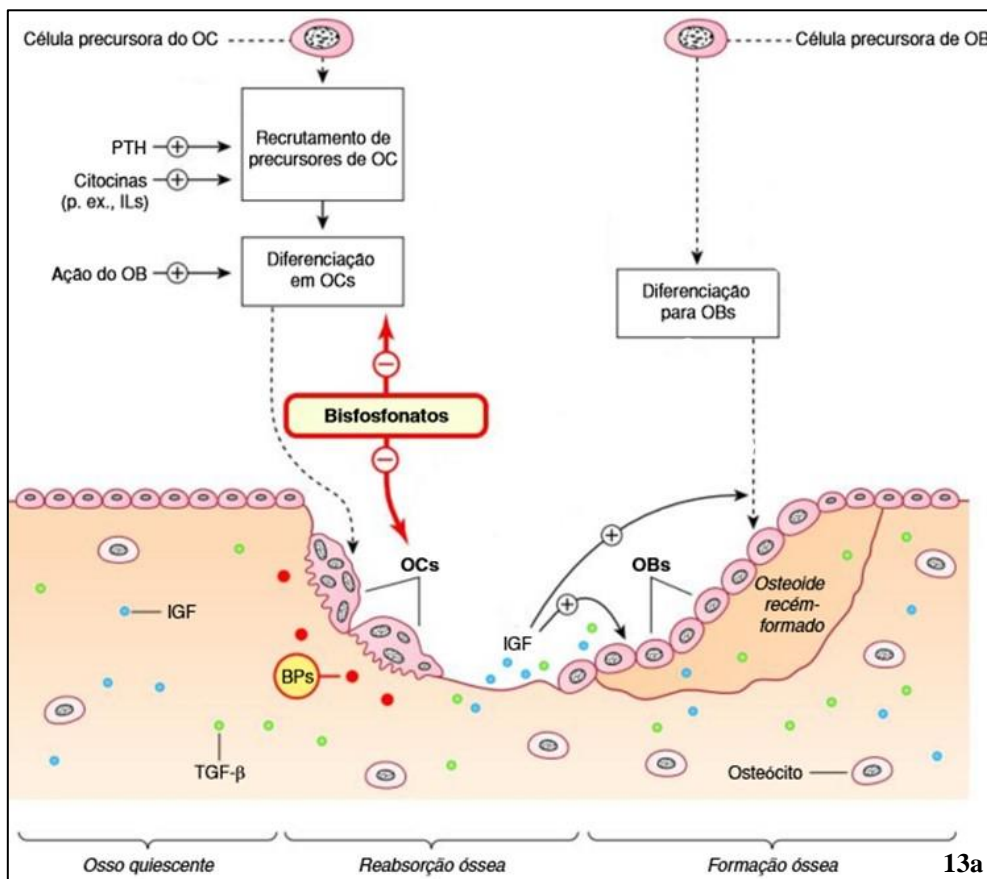


Fig. 13a – Mecanismo de ação dos bisfosfonatos.

Fig. 13b – Mecanismo de ação dos bisfosfonatos e denosumab.

Adaptado de Rang, H.P; Dale, M.M. Editora Elsevier, 8ª edição, 2016

## Tratamento cirúrgico

A idade do doente, a localização da lesão, o seu tamanho e comportamento influenciam a escolha da terapêutica para a displasia fibrosa. Apesar de a biópsia aberta ser poucas vezes necessária, pode ser importante para confirmação diagnóstica em lesões com aspeto pouco característico. A idade do doente é importante pois enquanto a maioria das lesões monostóticas de displasia fibrosa cessam o seu crescimento após a maturação esquelética, as lesões poliostóticas poderão progredir durante a idade adulta. Por outro lado, lesões nos membros superiores poderão ser bem toleradas, com baixo impacto funcional e sintomatologia, permitindo que o seguimento seja feito através de observações seriadas sem recurso a tratamento adicional. O mesmo não se verifica, por vezes, em lesões nos membros inferiores que, mesmo sendo de tamanho reduzido, poderão ter um impacto significativo na qualidade de vida do doente.

Não existem indicações absolutas para abordagem cirúrgica no tratamento da displasia fibrosa, quer pela raridade da doença, quer pelo amplo espetro de severidade da mesma. Em doentes com displasia fibrosa, a decisão terapêutica assenta sobretudo na presença de sintomas. O aumento da dor poderá ser sugestivo de fratura de *stress* ou deformidade progressiva, afetando a biomecânica do osso. A observação de uma fratura de *stress* através de radiografia ou tomografia computadorizada será uma das indicações para estabilização cirúrgica. Os procedimentos cirúrgicos poderão ser necessários em casos de deformidade, prevenção de fratura patológica ou lesões sintomáticas.

Ao considerar um doente com displasia fibrosa para uma intervenção cirúrgica, devem despistar-se alterações endócrinas que possam comprometer a qualidade do esqueleto ósseo, tais como hiperparatiroidismo ou hipofosfatémia.

A curetagem da lesão displásica *per se* está associada a maior risco de recorrência, bem como a curetagem com enxerto autólogo de osso esponjoso. Em lesões ativas, proceder a curetagem e enxerto de osso esponjoso não mostrou ser eficaz na correção da deformidade ou alívio dos sintomas. Dado o reduzido número de casos descritos de tratamento cirúrgico em doentes com displasia fibrosa, é controversa a utilização de enxertos ósseos, bem como a escolha do tipo de enxerto.

Enneking popularizou, em 1986, o uso de enxertos estruturais de osso cortical no tratamento da displasia fibrosa, pois até então observara-se uma elevada prevalência de reabsorção dos enxertos autólogos de osso esponjoso e persistência das lesões displásicas.

Verificou-se que nos enxertos autólogos de osso esponjoso, conforme a reparação e remodelação interna da lesão tinham início, o enxerto de osso normal era gradualmente substituído por osso displásico e, em muitos casos, a cavidade revertia para o seu estado pré-operatório. Os enxertos autólogos corticais, utilizados para substituir a porção óssea displásica removida por curetagem e reforçar o osso, são menos reabsorvidos do que os enxertos de osso esponjoso. No processo normal de reparação de um enxerto de osso cortical, apenas 50% do enxerto é substituído por osso displásico, sendo que a porção lamelar intersticial não é substituída e persiste.

Os enxertos alogénicos corticais apresentam propriedades osteocondutoras, mas um baixo potencial osteoindutor. Na displasia fibrosa, ocorre uma menor percentagem de substituição do enxerto por osso displásico, e esta ocorre a um ritmo mais lento, fazendo com que seja uma das poucas doenças em que a utilização de enxertos alogénicos é preferencial face aos enxertos autólogos.

A utilização de enxertos alogénicos corticais providencia maior resistência óssea, fixação facilitada, remodelação da cavidade e potencia a consolidação de fraturas, prevenindo também deformidade. O recurso a enxertos alogénicos apresenta, contudo, maior risco de rejeição imune, potencial para transmissão de doenças, infeção, e inferioridade biológica na incorporação. A desmineralização do enxerto aumenta o seu desempenho biológico, enquanto que um processamento otimizado diminui o risco de transmissão infecciosa. Enxertos alogénicos congelados são utilizados mais frequentemente para reconstruções osteoarticulares em resseções amplas.

Num estudo conduzido por Leet *at al.* [29], avaliaram-se os resultados a longo prazo de 23 doentes com displasia fibrosa polioestótica sujeitos a intervenção cirúrgica com colocação de enxertos autólogos, alogénicos, estruturais e não-estruturais. Concluiu-se que nenhum material de enxerto apresenta vantagens perante os outros. No entanto, verificou-se um maior número de enxertos reabsorvidos em doentes mais jovens. Isto justificar-se-á pelo facto de as lesões serem biologicamente mais ativas nos jovens. Na vida adulta, as lesões da displasia fibrosa tendem a tornar-se menos ativas, provavelmente devido à apoptose das células portadoras de mutação. Este estudo sugere que a utilização de enxertos ósseos em doentes jovens com displasia fibrosa polioestótica tem interesse limitado e, dado que a maioria dos enxertos foi reabsorvida e as lesões retrocederam ao seu estado displásico, a resposta biológica destes a longo prazo não é relevante. Nestes casos, deve ser priorizada a restauração do eixo mecânico e suporte ósseo através de fixação interna.

Na revisão de literatura, encontram-se majoritariamente descritos casos de displasia fibrosa da região proximal do fêmur, onde as forças mecânicas exercidas tornam esta zona propensa a fraturas ou deformidade, especialmente em osso enfraquecido por uma lesão displásica.

Num estudo conduzido por Majoor *et al.*<sup>[30]</sup> pretendeu-se avaliar o papel dos enxertos alogénicos estruturais de osso cortical na displasia fibrosa do fêmur proximal no que concerne a período de tempo livre de revisão cirúrgica; alterações radiográficas; fatores de risco para falência do enxerto; e complicações associadas à utilização de enxertos alogénicos estruturais corticais em doentes com displasia fibrosa do fêmur proximal. Em 30 doentes sujeitos a enxerto alogénico estrutural cortical, 54% não necessitou de cirurgia de revisão durante o *follow up* (que foi, em média, de 13 anos). Em mais de metade dos doentes, houve evidência radiográfica de reabsorção do enxerto. Os fatores de risco encontrados foram fraturas prévias e ancoragem proximal de osso normal insuficiente (inferior a 5%). Não foram observadas outras complicações cirúrgicas ou pós-cirúrgicas.

DiCaprio *et al.* sugerem que enxertos ósseos vascularizados serão um método seguro e fiável de garantir a continuidade óssea com pouco risco de recorrência ou falência, apesar de terem um papel limitado em lesões benignas pela morbilidade associadas e a experiência cirúrgica requerida.

A associação de métodos adjuvantes após colocação de enxerto, como a criocirurgia, não demonstrou resultados vantajosos a longo prazo.

A maioria dos autores recomenda fixação interna em doentes com lesões extensas que possam condicionar uma fratura ou onde já tenha ocorrido uma fratura. A fraca qualidade do osso displásico faz com que os dispositivos convencionais de fixação interna, como placas e parafusos, sejam menos eficazes. O encavilhamento intramedular permite realizar carga precoce e parece diminuir a dor crónica quer em repouso, quer em carga, melhorando a função do membro afetado. Para além de conferir estabilização a longo prazo, previne fraturas e deformação progressiva.

Quando há *shepherd's crook deformity*, a intervenção cirúrgica deve considerar o restabelecimento dos eixos mecânicos do membro, evitando a deformação progressiva do osso. Com vista a este objetivo, poderá estar recomendada uma osteotomia valgizante.

Esta deverá ser considerada quando necessária e possível. Apesar de aumentar o risco de fraqueza dos músculos abdutores, os resultados obtidos mostram uma função quase normal do membro e uma menor percentagem de cirurgias de revisão. Um estudo do ângulo cérico-diafisário em crianças com displasia fibrosa poliostótica mostra que há correlação positiva entre um ângulo normal e o perfil funcional do membro do doente.

O tratamento da displasia fibrosa poderá ainda passar pela combinação de tratamento médico e cirúrgico.

## Discussão e Conclusão

A displasia fibrosa é uma doença benigna rara causada uma mutação do gene GNAS, localizado na banda 20q13, área que codifica a subunidade  $\alpha$  da proteína G, conduzindo a sobreprodução de AMPc. Pode afetar um ou vários ossos e apresenta baixo potencial de malignização. O espectro de severidade da doença pode ser amplo e, apesar de ser frequentemente assintomática, pode cursar com fraturas e deformidade severa. Pode ainda surgir associada a alterações extra-esqueléticas, sobretudo endocrinológicas.

O tratamento da displasia fibrosa poderá passar pela combinação de tratamento médico e cirúrgico. Os analgésicos mais utilizados para a dor associada à displasia fibrosa são os anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs), bisfosfonatos e opióides. O tocilizumab, denosumab e pregabalina parecem ser fármacos promissores no tratamento da displasia fibrosa.

A osteomalacia e natureza fibrosa intrínseca do osso displásico constituem desafios à intervenção cirúrgica. Apesar de se verificar evolução no tratamento, ainda não existe um tratamento ideal definido. Sabe-se, contudo, que é importante reconhecer eventuais disfunções endocrinológicas concomitantes; os materiais de enxerto poderão falhar e não são um aspeto central da abordagem cirúrgica; dispositivos intramedulares revelam resultados superiores a placas e parafusos. No caso clínico apresentado, optou-se pela fixação interna por risco aumentado de fratura e dada a localização da lesão. A escolha de placa e parafusos pareceu ser mais vantajosa para a doente, dada que a via de abordagem para colocação de dispositivo intramedular não é inócua, com risco de iatrogenia com atrofia parcial e/ou disfunção do músculo médio glúteo, dor e claudicação no futuro.

Tratando-se de uma doença de células estaminais mesenquimatosas, o tratamento com células estaminais para a displasia fibrosa poderá ser alvo de estudo no futuro. No entanto, por ser uma doença que afeta dispersamente o esqueleto ósseo, poderá ser necessário localizar as lesões no esqueleto ósseo.

## Bibliografia

1. DiCaprio, M.R. and Enneking, W.F. (2005) Fibrous dysplasia. Pathophysiology, evaluation, and treatment. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, **87**, 1848–1864. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16085630>.
2. Dorfman, H.D. (2010) New knowledge of fibro-osseous lesions of bone. *International Journal of Surgical Pathology*, **18**, 62S–65S. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20484264>.
3. Clarke, B. (2008) Normal Bone Anatomy and Physiology. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **3**, 131–139.
4. Review, C.C. (2013) Fibrous Dysplasia. *Arch Pathol Lab Med*, **137**, 134–138.
5. Alman, B.A., Greel, D.A. and Wolfe, H.J. (1996) Activating mutations of Gs protein in monostotic fibrous lesions of bone. *Journal of Orthopaedic Research*, **14**, 311–315.
6. Chapurlat, R.D., Gensburger, D., Jimenez-Andrade, J.M., Ghilardi, J.R., Kelly, M. and Mantyh, P. (2012) Pathophysiology and medical treatment of pain in fibrous dysplasia of bone. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **7**, S3. <http://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-7-S1-S3>.
7. Leet, A.I. and Collins, M.T. (2007) Current approach to fibrous dysplasia of bone and McCune-Albright syndrome. *Journal of Children's Orthopaedics*, **1**, 3–17.
8. Lichtenstein, L. (1938) Polyostotic fibrous dysplasia. *Arch Surg*, **36**, 874–98.
9. Collins, M.T., Singer, F.R. and Eugster, E. (2012) McCune-Albright syndrome and the extraskeletal manifestations of fibrous dysplasia. *Orphanet journal of rare diseases*, **7** **Suppl 1**, S4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22640971> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3359955>.
10. Lichtenstein, L. and Jaffe, H. (1942) Fibrous dysplasia of bone. A condition affecting one, several or many bones, the graver cases of which may present abnormal pigmentation of skin, premature sexual development, hyperthyroidism or still other extraskeletal abnormalities. *Arch Pathol.*, **33**, 777–816.3.
11. Bianco P, Kuznetsov S, Riminucci M, Fisher LW, Spiegel AM, R.P. (1998) Reproduction of human fibrous dysplasia of bone in immunocompromised mice by transplanted mosaics of normal and Gsalpha-mutated skeletal progenitor cells. *J Clin Invest.*, **101**, 1737–44.

12. Berg, J.M., L., T.J. and Stryer, L. (1988) *Biochemistry*. *Biochemistry*, **27**, 8509–8515.
13. Boyce, A.M. (2015) Fibrous Dysplasia - Endotext - NCBI Bookshelf. .
14. Guyton, A.C. and Hall, J.E. (2006) Effect of Estrogen on Bone.
15. Fibrous Dysplasia\_McCune-Albright Syndrome - GeneReviews - NCBI Bookshelf.
16. Kelly, M.H., Brillante, B. and Collins, M.T. (2008) Pain in fibrous dysplasia of bone: Age-related changes and the anatomical distribution of skeletal lesions. *Osteoporosis International*, **19**, 57–63.
17. Park, S.K., Lee, I.S., Choi, J.Y., Cho, K.H., Suh, K.J., Lee, J.W., et al. (2012) CT and MRI of fibrous dysplasia of the spine. *British Journal of Radiology*, **85**, 996–1001.
18. Stanton, R.P., Ippolito, E., Springfield, D., Lindaman, L., Wientroub, S. and Leet, A. (2012) The surgical management of fibrous dysplasia of bone. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **7**, S1. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3359959&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
19. Collins, M.T., Kushner, H., Reynolds, J.C., Chebli, C., Kelly, M.H., Gupta, A., et al. (2004) An Instrument to Measure Skeletal Burden and Predict Functional Outcome in Fibrous Dysplasia of Bone. *Journal of Bone and Mineral Research*, **20**, 219–226. <http://doi.wiley.com/10.1359/JBMR.041111>.
20. Lee, S.E., Hee, E. and Park, H. (2012) The diagnostic utility of the GNAS mutation in patients with fibrous dysplasia : meta-analysis of 168 sporadic cases ☆. *Human Pathology*, **43**, 1234–1242. <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2011.09.012>.
21. Vargas-Gonzalez, R. and Sanchez-Sosa, S. (2006) Fibrocartilagenous dysplasia (fibrous dysplasia with extensive cartilagenous differentiation). *Pathology and Oncology Research*, **12**, 111–114.
22. Morioka, H., Kamata, Y., Nishimoto, K., Susa, M., Kikuta, K., Horiuchi, K., et al. (2016) Fibrous Dysplasia with Massive Cartilagenous Differentiation (Fibrocartilagenous Dysplasia) in the Proximal Femur: A Case Report and Review of the Literature. *Case Reports in Oncology*, **9**, 126–133.
23. Muthusamy, S., Subhawong, T., Conway, S.A. and Temple, H.T. (2014) Locally Aggressive Fibrous Dysplasia Mimicking Malignancy: A Report of Four Cases and Review of the Literature. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, **473**, 742–750.
24. Picci, P., Sieberova, G., Alberghini, M., Balladelli, A., Vanel, D., Hogendoorn, P.C.W., et al. (2011) Late sarcoma development after curettage and bone grafting of

- benign bone tumors. *European Journal of Radiology*, **77**, 19–25.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2010.06.053>.
25. Ramasamy, R., Lam, E., Soeiro, I., Tisato, V., Bonnet, D. and Dazzi, F. (2007) Mesenchymal stem cells inhibit proliferation and apoptosis of tumor cells : impact on in vivo tumor growth. 2007: 10.1038/sj.leu.2404489.
  26. Nogueira Drumond, J.M. (2009) Benign Bone Tumors and Tumor-Like Bone Lesions: Treatment Update and New Trends. *Revista Brasileira de Ortopedia*, **44**, 386–90.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27004184><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4783675>.
  27. Ramos, F., Figueira, R., Romeu, J.C. and Queiroz, M.V. (2007) Displasia Fibrosa Óssea – Um Caso Clínico De Displasia Fibrosa Poliostótica. 2007.  
[http://www.actareumatologica.pt/oldsite/conteudo/pdfs/ARP\\_2007\\_4\\_387\\_Displasia\\_Fibrosa\\_Poliostotica.pdf](http://www.actareumatologica.pt/oldsite/conteudo/pdfs/ARP_2007_4_387_Displasia_Fibrosa_Poliostotica.pdf).
  28. de Boysson, H., Johnson, A., Hablani, N., Hajlaoui, W., Auzary, C. and Geffray, L. (2015) Tocilizumab in the treatment of a polyostotic variant of fibrous dysplasia of bone. *Rheumatology (United Kingdom)*, **54**, 1747–1749.
  29. Leet, A.I., Boyce, A.M., Ibrahim, K.A., Wientroub, S., Kushner, H. and Collins, M.T. (2016) Bone-Grafting in Polyostotic Fibrous Dysplasia. 2016.
  30. Majoor, B.C.J., Peeters-Boef, M.J.M., van de Sande, M.A.J., Appelman-Dijkstra, N.M., Hamdy, N.A.T. and Dijkstra, P.D.S. (2017) Erratum to: What Is the Role of Allogeneic Cortical Strut Grafts in the Treatment of Fibrous Dysplasia of the Proximal Femur?, (2017), 475, 3, (786-795), 10.1007/s11999-016-4806-3). *Clinical Orthopaedics and Related Research*, **475**, 923.