DISPLASIA FIBROSA ÓSSEA – UM CASO CLÍNICO DE DISPLASIA FIBROSA POLIOSTÓTICA

Filipa Ramos,* Ricardo Figueira,* José Carlos Romeu,* Mário Viana Queiroz*

Resumo

A Displasia Fibrosa (DF) óssea é uma doença congénita não hereditária relativamente rara, caracterizada pela proliferação focal de tecido fibroso na medula óssea, com consequentes lesões osteolíticas, deformações ósseas e fracturas. O envolvimento pode ser monostótico ou poliostótico sendo que as formas poliostóticas são habitualmente mais agressivas. A DF afecta principalmente adolescentes e adultos jovens, podendo ser nalguns casos assintomática.

Apresentamos o caso clínico de um homem com displasia óssea fibrosa poliostótica de longa evolução com expressão clínica tardia. Discutimos também a importância da avaliação da sua actividade e extensão, nomeadamente de localizações de risco e complicações locais, assim como eventuais alterações endócrinas associadas, que permitam definir o prognóstico e o adequado tratamento.

Palavras-chave: Displasia Fibrosa Óssea; Poliostótica; Pamidronato; McClune-Albright.

Abstract

Fibrous Dysplasia (FD) of bone is a rare non-inheritable congenital disease characterized by a focal proliferation of fibrous tissue in the bone marrow, leading to osteolytic lesions, deformities and fractures. FD can be presented in a monostotic or polyostotic form, this last one is usually more severe. FD primarily affects adolescents and young adults and in some cases in an asymptomatic way.

We describe the case of a male patient with long evolution form of polyostotic fibrous dysplasia of bone with delayed clinical presentation. It is also highlighted the importance of an activity and involvement form evaluation as well as possible endocrine abnormalities associated, in order to establish the correct treatment and prognosis.

Keywords: Fibrous Dysplasia of Bone; Polyostotic Form; Pamidronate; McClune-Albright.

*Serviço de Reumatologia e Doenças Ósseas Metabólicas, Hospital Santa Maria, Lisboa

Introdução

A Displasia Fibrosa (DF) óssea é uma doença congénita rara, caracterizada pela proliferação focal de tecido fibroso na medula óssea, associada a uma perturbação da diferenciação osteoblástica, com consequentes lesões osteolíticas, deformações ósseas e fracturas. Pode apresentar-se sob a forma monostótica ou poliostótica. Embora os primeiros sintomas possam aparecer na infância ou na adolescência,[1] muitas vezes a doença permanece praticamente assintomática e o seu diagnóstico é um achado radiológico na idade adulta.[2,3]

Apresentamos o caso clínico de um homem com displasia óssea fibrosa poliostótica de longa evolução.

Caso Clínico

Homem de 47 anos de idade, raça branca, assintomático até aos 26 anos de idade, quando refere o aparecimento progressivo de uma cifose dorsal, acompanhada de uma diminuição da estatura que se viria a traduzir numa perda de 20 cm entre os 26 e os 44 anos de idade. Aos 36 anos de idade, 10 anos após o início da deformação vertebral, foi internado para investigação clínica. Nesse internamento foi submetido a vários exames como radiografias da coluna vertebral e membros, cintigrafia óssea de corpo inteiro e a uma biópsia óssea que permitiu o diagnóstico de displasia fibrosa óssea, tendo tido alta sem medicação e sem seguimento regular. Três anos depois, com 39 anos de idade, desenvolve uma doença pulmonar restritiva secundária às alterações da caixa torácica que veio a condicionar

suporte respiratório nocturno com ventilação mecânica não-invasiva (bipap). Aos 47 anos de idade é referenciado para a Consulta de Doenças Ósseas Metabólicas do nosso Serviço de Reumatologia.

Nos antecedentes pessoais era relevante a história de uma puberdade precoce aos 9 anos e em relação à história familiar, não eram conhecidas doenças ósseas.

No exame físico destacava-se a sua baixa estatura (144 cm) e uma cifose dorsal angular acentuada (Figura 1). Não se observavam alterações cutâneas, designadamente manchas hiperpigmentadas do tipo «café com leite».

O estudo laboratorial revelou elevação dos marcadores bioquímicos de remodelação óssea (fosfatase alcalina total: 465 UI/L [valores normais: 40-129]; fosfatase alcalina óssea: 330 µg/L [2,9-20,9]; osteocalcina: 73,5 ng/mL [3,1-13,7]; N-telopéptido/creatinúria: 580,1nmol/mmol [3-63]). Os valores de calcemia e fosforemia eram normais (respectivamente, 9,1 mg/dl [8,6-10,2] e 2,8 mg/dl [2,7-4,5]), com calciúria e fosfatúria diminuidas (0,0 mg/24 horas [100-321] e 0,3 g/24 horas [0,4-1,0], respectivamente), e PTH elevada (136 pg/mL [7-65]). A avaliação laboratorial endocrinológica, incluindo TSH, T3 e T4 livres, cortisol sérico e urinário, hormonas sexuais (testosterona, FSH e LH), prolactina e hormona de crescimento (hGH), era normal.

Figura 1. Imagem do doente com displasia fibrosa óssea: salienta-se a sua baixa estatura e a cifose angular acentuada.

No estudo radiográfico do esqueleto salientavam-se imagens quísticas com deformação da cortical dos ossos longos (fémur, tíbia, peróneo e úmero) bilateralmente (Figura 2) e diminuição da altura dos corpos vertebrais com deformação «em cunha» de várias vértebras dorsais condicionando uma cifose angular. A cintigrafia óssea evidenciou hiperfixação do radiofármaco nos ilíacos, fémures, tíbias, peróneos e região fronto-parietal direita da calote craniana.

Foi prescrito cálcio (1.000 mg/dia) e vitamina D (800 UI/dia), com normalização da PTH, e programada terapêutica semestral com 180 mg de pamidronato e.v. (60 mg/dia em 3 dias sucessivos), aguardando-se ainda o efeito deste tratamento.

Discussão

Trata-se de uma caso de displasia fibrosa óssea poliostótica de longa evolução e com expressão clínica apenas na 3ª década de vida, quando da instalação de uma progressiva cifose dorsal, secundária a fracturas vertebrais, acompanhada de dimuição de estatura.

Na DF as primeiras manifestações podem surgir na infância ou na adolescência, mas não é raro que o diagnóstico seja feito apenas na idade adulta a partir de uma radiografia efectuada por outra razão ou na sequência de uma fractura patológica.[1] Os casos assintomáticos de DF, com diagnóstico tardio na idade adulta, observam-se sobretudo nas formas monostóticas da doença,[2] o que não é o caso do nosso doente, que apresenta uma forma poliostótica. A fractura patológica, tal como se verificou no nosso doente, é a manifestação clínica que mais habitualmente conduz ao diagnóstico.[3] A dor , muitas vezes consequência de uma fractura incompleta, e a deformação óssea são outras manifestações da doença.[4] Na DF os ossos longos são os mais frequentemente afectados[5] e a forma poliostótica habitualmente apresenta-se de forma assimétrica com o envolvimento preferencial de um dos lados do esqueleto periférico.[3] No caso descrito, tal não se verificou, apresentando um envolvimento ósseo difuso, bilateral e simétrico.

Caracteristicamente, como no caso que apresentamos, as imagens radiológicas apresentam-se como lesões quísticas que se expandem da medular para a cortical, com um aspecto de imagem em

Figura 2. Imagens de radiografias convencionais de alguns dos locais afectados pelas lesões de displasia fibrosa (lesões quísticas com deformação da cortical): (**A**) Tíbia e Peróneo; (**B**) Úmero.

«fundo de garrafa» mais ou menos radiotransparente marginadas por uma cortical adelgaçada.[4] Lesões escleróticas ou mistas também podem ser observadas quando há grande quantidade de tecido fibroso e podem também ser observadas calcificações intra-lesionais pela presença de quantidades significativas de cartilagem.[3] Caracteristicamente, não há reacção perisosteal nem envolvimento dos tecidos moles.[3] O diagnóstico radiológico pode ser mais difícil nas lesões cranianas ou dos ossos da face em que as lesões se podem assemelhar às da Doença Óssea de Paget.[6] As lesões vertebrais são menos frequentes e podem apresentar-se de diversas formas, tais como imagens líticas ou com um aspecto pseudo-angiomatoso.[7] Na maioria destes casos é necessária uma biopsia óssea para confirmar o diagnóstico.

Histologicamente a DF é caracterizada por tecido fibroso composto por células do mesênquima imaturas, que se expandem da cavidade medular para o osso cortical, podendo por vezes surgir ilhéus de cartilagem hialina embebidos no tecido fibroso circundante.[8]

Na avaliação do doente com DF é necessário recorrer a exames complementares bioquímicos, como os marcadores de remodelação óssea e o estudo das funções endócrinas, e de imagem, como a radiografia convencional, a tomografia axial computorizada,[9] a ressonância magnética nuclear[10] e a cintigrafia óssea de corpo inteiro,[11] que permitam estabelecer a actividade e a extensão da doença, a associação a alterações endócrinas, a sua localização e complicações locais.

Os biomarcadores de remodelação óssea, que se apresentam elevados no nosso caso, são utilizados para avaliar a actividade da doença e a sua resposta ao tratamento. A fosfatase alcalina encontra-se elevada em cerca de 75% dos doentes sendo o seu valor proporcional à extensão e actividade da doença.[3] O mesmo acontece com a hidroxiprolina urinária, embora este seja um marcador menos sensível. A osteocalcina, a desoxipiridolina urinária e os produtos de degradação dos telopéptidos do colagéneo também estão habitualmente elevados nos doentes com DF.[12,13]

A associação da DF poliostótica com puberdade precoce e manchas do tipo «café com leite» na pele, descrita separadamente por McCune e por Albright, constituem a Síndrome de McCune-Albright (MAS).[14,15] Contudo, tal como no caso que relatamos, em que à DF poliostótica se associa uma puberdade precoce, a maioria dos doentes com MAS apresenta apenas duas manifestações da tríade, considerando-se também portadores da MAS.[3] Nesta síndrome podem coexistir múltipas alterações endócrinas (hipertiroidismo, hipercortisolismo, tumores hipofisários com acromegalia ou hiperprolactinemia), e raquitismo ou osteomalácia hipofosforémica hiperfosfatúrica por inapropriada redução reabsorção tubular de fósforo,[16] que foram excluídos no nosso doente.

De prognóstico geralmente favorável, a DF é, contudo, em muitos doentes, sobretudo nas formas poliostóticas, como no caso que relatamos, uma doença grave com incapacidade significativa, consequência das deformidades e fracturas ósseas. O prognóstico depende igualmente do desenvolvimento de complicações neurológicas ou de transformação maligna. As complicações neurológicas, resultando de compressões nervosas pelas lesões de DF expansivas podem ocorrer, sendo, contudo, raras as situações que resultam em ce-

gueira, surdez ou compressão medular.[17,18] Embora também as neoplasias sejam complicações pouco usuais, podem ocorrer com uma frequência que varia de 0,5 a 4%, tanto nas formas monostóticas como nas poliostóticas.[3] A mais frequentemente associada a DF é o osteosarcoma, seguido do fibrosarcoma e condrosarcoma.[19,20]

Actualmente, no tratamento médico da DF utiliza-se o pamidronato i.v. na dose de 180mg (60 mg/dia durante 3 dias) cada 6 meses, durante um período mínimo de 2 anos, podendo ser necessário prolongá-lo com administrações anuais de acordo com a resposta obtida. Uma suplementação diária com cálcio (1gr/dia) e vitamina D (800 UI/dia) deve também ser efectuada de forma a evitar o hiperparatiroidismo secundário.[3] No nosso caso, a documentação de um hiperparatiroisdismo secundário obrigou-nos à sua correcção prévia antes do início da terapêutica com pamidronato. Com o pamidronato neste esquema terapêutico verifica-se uma importante diminuição da dor,[21] uma redução significativa dos biomarcadores de remodelação óssea[22] e, em cerca de 50% dos doentes, ocorre um preenchimento das lesões osteolíticas e espessamento da cortical[3], podendo sugerir uma diminuição do risco de fractura e deformação óssea. O pamidronato também pode ser utilizado em crianças e adolescentes com DF, na dose média de 1mg/Kg/dia (0,5 – 1,5mg/Kg/dia) durante 3 dias, semestral ou anualmente, com respostas clínicas semelhantes às do adulto.[23,24] Como outros autores[25,26] pensamos que o tratamento com um bisfosfonato deve ser considerado, mesmo na ausência de sintomas, quando existe risco de fractura, como por exemplo numa lesão lítica femoral ou de compressão neurológica, nas lesões cranio-faciais nomeadamente ou ainda de osteoartrose secundária de uma articulação de carga justa-lesional. A optimização dos esquemas posológicos e a utilização de bisfonatos de última geração, como o zoledronato, poderão constituir avanços na terapêutica da DF.

Em conclusão, sendo a DF geralmente uma doença com prognóstico favorável, pode apresentar formas graves. Estas estão habitualmente associadas ao envolvimento poliostótico e podem surgir tardiamente. O seu diagnóstico obriga à avaliação da sua actividade e extensão, nomeadamente de localizações de risco e complicações locais, assim como de eventuais alterações endócrinas associadas, que permitam definir o prognóstico e o adequado tratamento.

Endereço para correspondência
Filipa Ramos
Serviço de Reumatologia e Doenças Ósseas Metabólicas
Hospital de Santa Maria
Avenida Professor Egas Moniz
1649-035 Lisboa
E-mail: filiparamos@netcabo.pt

Referências

1. Parek SG, et al. Fibrous Dysplasia. J Am Acad Orthop Surg 2004; 12:305-313.
2. Henry A. Monostotic fibrous displasia. J Bone and Joint Surg 1969; 51E:300-306.
3. Chapurlat RD, Meunier PJ. Fibrous dysplasia f bone. Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol 2000; 14:385-398.
4. Harris WH, Dudley HR, Barry RJ. The natural history of fibrous dysplasia. J Bone Joint Surg 1962; 44A:207--233.
5. Laredo JD, Champsaur P, Hamze B. Fibrous dysplasia of bone and osteofibrous dysplasia. Focusing. Ann Radiol (Paris) 1995;38:225-236.
6. Wagner P, Heilmann P, Schulz A, Nawroth P, Kasperk Ch. Fibrous dysplasia: differential diagnosis from Paget's disease. Dtsch Med Wochenschr 2002;127:2264--2268.
7. Leet AI, Magur E, Lee JS, Wientroub S, Robey PG, Collins MT. Fibrous dysplasia in the spine: prevalence of lesions and association with scoliosis.J Bone Joint Surg Am 2004;86-A:531-537.
8. Marie PJ. Cellular and molecular basis of fibrous dysplasia. Histol Histopathol 2001;16:981-988.
9. Daffner RH, Kirks DR, Gehweiler JA, et al. Computed tomography of fibrous dysplasia. Am J Roentgenol 1982; 8:939-943.
10. Shah ZK, Peh WC, Koh WL, Shek TW. Magnetic resonance imaging appearances of fibrous dysplasia. Br J Radiol 2005;78:1104-1115.
11. Zhibin Y, Quanyong L, Libo C, et al. The role of radionuclide bone scintigraphy in fibrous dysplasia of bone. Clin Nucl Med 2004;29:177-180.
12. Chapurlat RD, Hugueny P, Delmas PD, Meunier PJ. Treatment of fibrous dysplasia of bone with intravenous pamidronate: long-term effectiveness and evaluation of predictors of response to treatment. Bone 2004 ;35:235-242.
13. Parisi MS, Oliveri B, Mautalen CA. Effect of intravenous pamidronate on bone markers and local bone mineral density in fibrous dysplasia. Bone 2003;33: 582-588.
14. McCune DJ. Osteitis fibrosa cystica: the case of aa nine year old girl who also exhibits precocious puberty, multiple pigmentation of skin and hyperthyroidism. Am J Dis Child 1936; 52:743-744.
15. Albright F, Butler AM, Hampton AO, et al. Syndrome characterized by osteitis fibrosa disseminata, areas of pigmentation and endocrine disfunction, with precocious puberty in females. N Engl J Med 1937; 216:727-746.

16. Scwindinger WF, Levine MA. McCune- Albright syndrome. Trends Endocrinol Metabol 1993; 4:238--242.
17. Schoenau E, Rauch F. Fibrous dysplasia. Horm Res 2002;57 Suppl 2:79-82.
18. Freitas PE, Ribeiro TR, Coutinho MF, Anicet A. Fibrous dysplasia of the skull: neurologic manifestations. Arq Neuropsiquiatr 1989;47:187-191.
19. Hoshi M, Matsumoto S, Manabe J, et al. Malignant change secondary to fibrous dysplasia. Int J Clin Oncol 2006;11:229-235.
20. Ruggieri P, Sim FH, Bond JR, Unni KK. Malignancies in fibrous dysplasia. Cancer 1994; 73: 1411-1424.
21. Liens D, Delmas PD, Meunier PJ. Long-term effects of intravenous pamidronate in fibrous dysplasia of bone. Lancet 1994;343:953-954.
22. Parisi MS, Oliveri B, Mautalen CA. Effect of intravenous pamidronate on bone markers and local bone mineral density in fibrous dysplasia. Bone 2003; 33: 582-588.
23. Plotkin H, Rauch F, Zeitlin L, Munns C, Travers R, Glorieux FH. Effect of pamidronate treatment in children with polyostotic fibrous dysplasia of bone. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:4569-4575.
24. Lala R, Matarazzo P, Bertelloni S, Buzi F, Rigon F, de Sanctis C. Pamidronate treatment of bone fibrous dysplasia in nine children with McCune-Albright syndrome.Acta Paediatr 2000;89:188-193.
25. Chapurlat R. Current pharmacological treatment for fibrous dysplasia and perspectives for the future. Joint Bone Spine 2005;72:196-198.
26. Lane JM, Khan SN, O'Connor WJ, et al. Bisphosphonate therapy in fibrous dysplasia.Clin Orthop Relat Res 2001;382:6-12.

15th PRES

Reino Unido, Londres, 14-17 de Setembro de 2008

ACR/ARHP Annual Scientific Meeting

EUA, San Francisco. 24-29 de Outubro de 2008

Limite previsível de envio de resumos: início Maio de 2008.