

• U • C •

FMUC FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

FÁBIO DANIEL GOUVEIA ABREU

***Displasia Fibrosa Monostótica - Caso Clínico***

CASO CLÍNICO

ÁREA CIENTÍFICA DE OTORRINOLARINGOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSORA DOUTORA SOFIA MARGARIDA MARQUES DE PAIVA

DOUTORA ANA CATARINA CORREIA AREIAS

JANEIRO/2019

# Displasia Fibrosa Monostótica – Caso Clínico

Fábio Daniel Gouveia Abreu<sup>1</sup>, Ana Catarina Correia Areias<sup>2</sup>, Sofia Margarida Marques de Paiva<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal;

<sup>2</sup> Departamento de Otorrinolaringologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE, Coimbra, Portugal.

Professora Doutora Sofia Margarida Marques de Paiva

Rua Larga, 3004-504 Coimbra / Portugal

sofpaiva@gmail.com

## **Índice**

<b>Abreviaturas</b>	<b>3</b>
<b>Resumo</b>	<b>4</b>
<b>Abstract</b>	<b>5</b>
<b>Introdução</b>	<b>6</b>
<b>Caso Clínico</b>	<b>7</b>
<b>Discussão</b>	<b>12</b>
<b>Conclusão</b>	<b>14</b>
<b>Referências Bibliográficas</b>	<b>15</b>

## **Abreviaturas**

cAMP - Adenosina-Monofosfato-cíclico

DF - Displasia Fibrosa

DFM - Displasia Fibrosa Monostótica

DFP - Displasia Fibrosa Poliestótica

RM - Ressonância Magnética

TC - Tomografia Computorizada



## **Resumo**

A Displasia Fibrosa é uma patologia óssea rara, de caráter benigno, na qual ocorre uma substituição gradual de tecido ósseo por tecido conjuntivo fibroso. Pode atingir um osso, forma Monostótica, ou mais do que um osso, forma Poliestótica. Envolve frequentemente o fémur, tíbia, costelas e ossos da região craniofacial, manifestando-se habitualmente como uma tumefação indolor. É mais observada em crianças e adultos jovens, sendo que 75% dos doentes apresentam a doença antes dos 30 anos. Acredita-se que seja não hereditária, com origem numa mutação somática pós-zigótica no gene GNAS1, localizado no cromossoma 20 q13.2-13.3.

Apresentamos os achados clínicos, imagiológicos e histopatológicos de um caso incomum de Displasia Fibrosa Monostótica, num homem de 52 anos que apresentava uma neoformação expansiva na maxila esquerda, com ligeira assimetria facial, desde há 2 meses. Referia como sintoma sensação de corpo estranho, negando dor ou outras queixas. Foi submetido a cirurgia de remoção conservativa da lesão, após a qual sofreu uma recidiva clínica, obrigando a nova cirurgia de remoção radical. Concluimos que a Displasia Fibrosa mesmo sendo rara e mais comum em idades jovens, deve ser diagnóstico diferencial em qualquer doente com características clínicas suspeitas, e que as recidivas, embora pouco frequentes, devem ser vigiadas.

**Palavras chave:** Displasia Fibrosa Monostótica; Maxila; Meia-idade; Recidiva

## **Abstract**

Fibrous Dysplasia is a rare and benign bone disorder in which there is a gradual replacement of bone tissue by fibrous connective tissue. It can involve one bone, Monostotic form, or more than one bone, Polyostotic form. It often involves the femur, tibia, ribs and craniofacial bones and usually manifests as a painless swelling. It is usually observed in children and young adults with 75% of patients presenting before the age of 30. It is believed to be a non-hereditary pathology, originating from a postzygotic somatic mutation in the GNAS1 gene, located on chromosome 20 q13.2-13.3.

We present the clinical, imaging and histopathological findings of an uncommon case of Monostotic Fibrous Dysplasia, in a 52-year-old male with an expansive neof ormation of the left maxilla, with facial asymmetry, for two months. He reported symptom of foreign body sensation, without pain or other symptoms. He underwent conservative surgery to remove the lesion, after which a clinical recurrence was observed, forcing a new radical removal surgery. We conclude that Fibrous Dysplasia, although rare and more common at young ages, should be a differential diagnosis in any patient with suspected clinical features, and the recurrences, even if uncommon, should be monitored.

**Keywords:** Fibrous Dysplasia, Monostotic; Maxilla; Middle aged; Recurrence

## Introdução

A Displasia Fibrosa (DF) é uma patologia óssea de caráter benigno, na qual ocorre uma substituição gradual de tecido ósseo e medula óssea normais por tecido conjuntivo fibroso.<sup>1</sup>

É uma doença rara, com uma incidência de entre 1:4000 e 1:10.000 indivíduos. Representa aproximadamente 2,5% de todas as lesões ósseas e cerca de 7% de todas as lesões ósseas benignas.<sup>2</sup> Foi descrita e nomeada pela primeira vez em 1938 por Lichtenstein.<sup>3</sup>

Embora a etiologia da DF não seja totalmente conhecida, acredita-se que tem origem numa mutação somática pós-zigótica no gene *GNAS1*, localizado no cromossoma 20 q13.2-13.3.<sup>1,4</sup>

É mais frequentemente observada em crianças e adultos jovens, sendo que 75% dos doentes apresentam a doença antes dos 30 anos.<sup>1</sup>

Apresenta-se em duas formas principais: Displasia Fibrosa Monostótica (DFM) (70-80% dos casos) quando atinge apenas um osso ou Displasia Fibrosa Polióstótica (DFP) (15-30% dos casos) quando atinge mais do que um osso. Pode também surgir associada a diversas síndromes.<sup>4</sup>

Clinicamente, surge habitualmente como uma tumefação indolor de crescimento lento.<sup>5</sup> O diagnóstico é baseado nos achados clínicos, imagiológicos e histopatológicos e existem diferentes abordagens de tratamento, incluindo observação, tratamento médico e tratamento cirúrgico.<sup>6</sup>

Apresenta-se o caso clínico de um doente de 52 anos, do sexo masculino, com DFM no seio maxilar esquerdo. Este doente teve uma recidiva clínica após uma primeira intervenção cirúrgica de remoção conservativa da lesão, o que segundo a literatura acontece em cerca de 25–50% dos doentes<sup>5</sup> e que obrigou a uma segunda intervenção cirúrgica de remoção radical da lesão. Este facto associado à raridade da doença, bem como à idade incomum de aparecimento neste caso clínico, dão relevância à sua apresentação.

## Caso Clínico

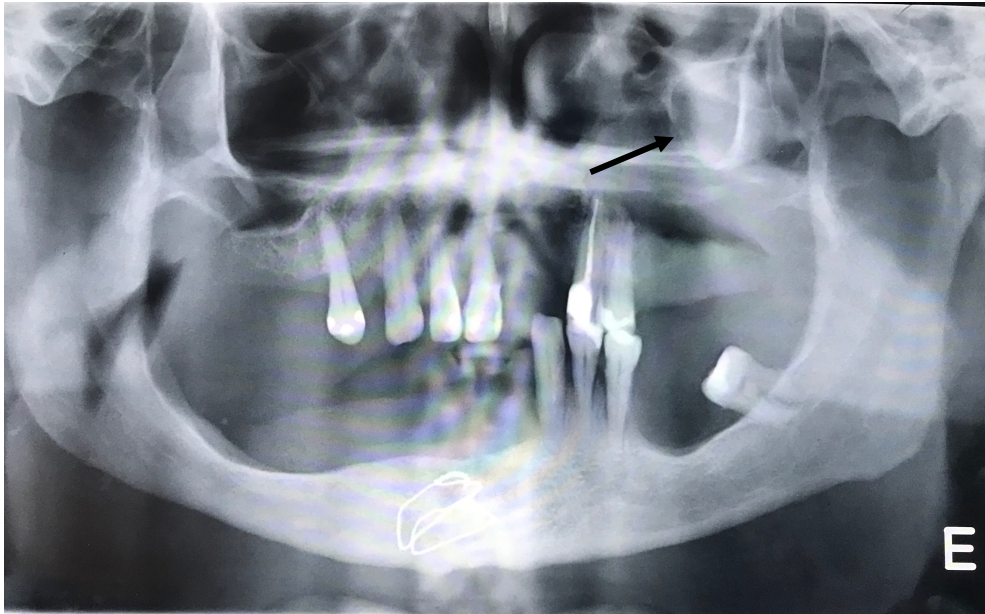
Doente caucasiano do sexo masculino com 52 anos, casado, assistente operacional e com dois filhos saudáveis. Encaminhado pelo médico dentista ao serviço de Otorrinolaringologia por apresentar, desde há dois meses, uma neoformação expansiva de aspeto fibroelástico, esbranquiçado e friável na maxila esquerda, com invasão do vestibulo da boca e ligeira assimetria facial (**Figura 1**). Em termos de sintomatologia referia sensação de corpo estranho, mas negava dor, alterações neurológicas ou outras queixas.



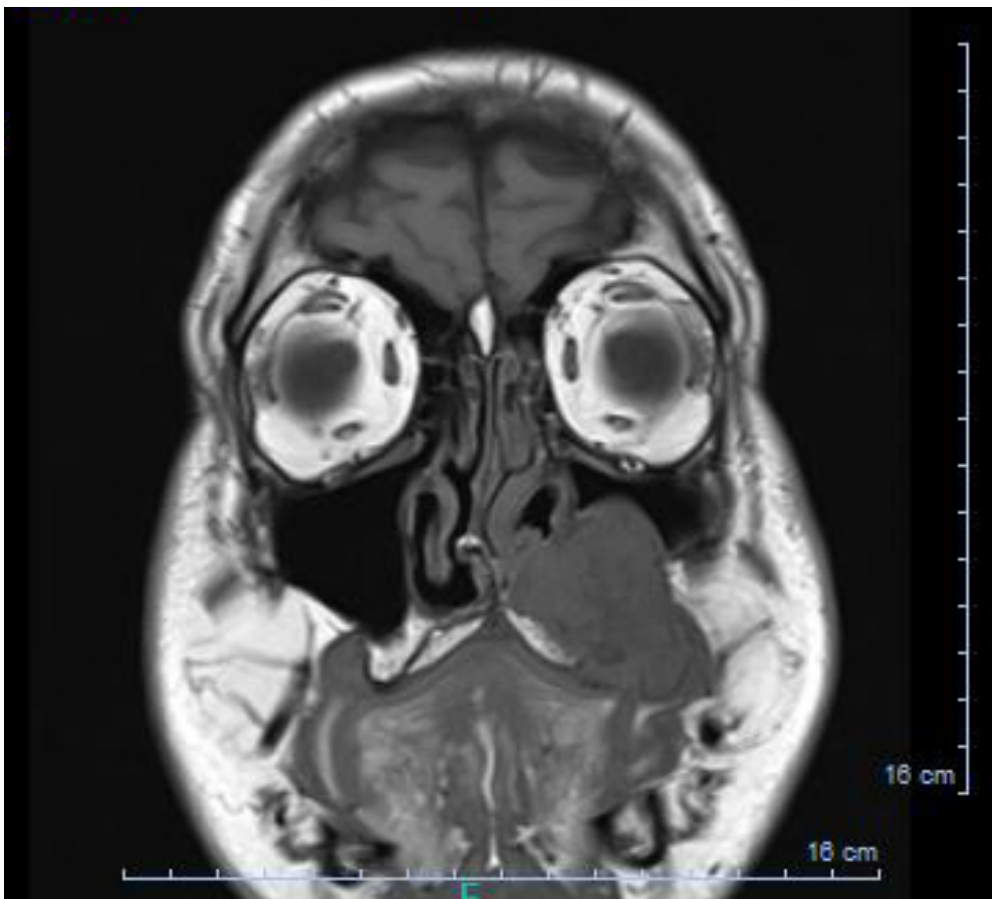
**Figura 1** – Fotografia clínica onde se observa a neoformação expansiva, de aspeto fibroelástico, esbranquiçado e friável, na maxila esquerda com invasão do vestibulo da boca.

Trata-se de um doente com Diabetes Mellitus tipo 2 e Dislipidémia, medicado com insulina glargina, metformina e atorvastatina e que utiliza prótese dentária. Como antecedentes cirúrgicos referir: herniorrafia inguinal aos 15 anos e osteossíntese dos ossos próprios do nariz, ossos malares e mandíbula por acidente de viação aos 17 anos. Sem antecedentes pessoais ou familiares de doenças genéticas ou hereditárias.

Realizou Ortopantomografia (**Figura 2**) e Ressonância Magnética (RM) do crânio (**Figura 3**), que sugeriu: *lesão nodular expansiva de aparente sede óssea, com 4 x 3,6 x 4,1cm, localizada na maxila esquerda, invadindo o seio maxilar e em contacto com o corneto inferior homolateral.*



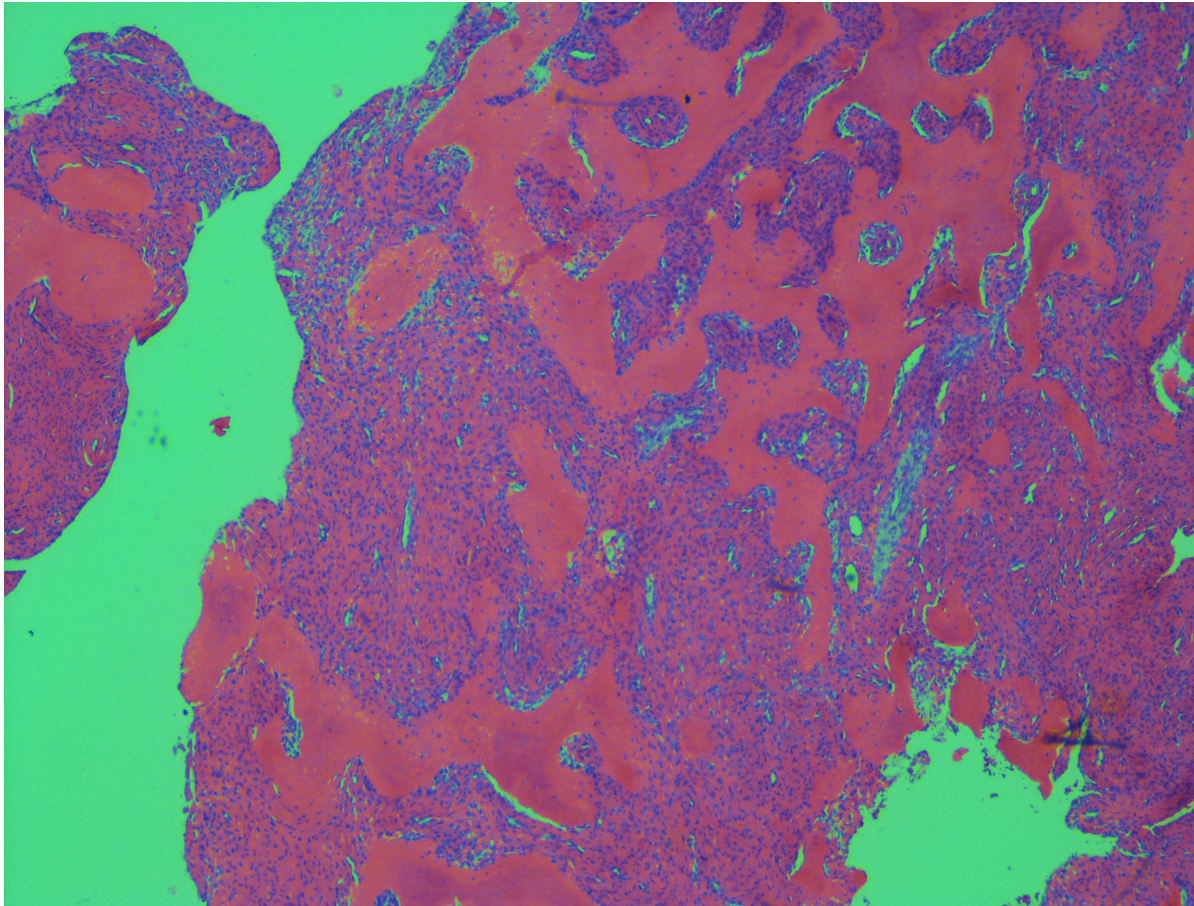
**Figura 2** – Ortopantomografia que mostra uma opacidade com aspeto de vidro fosco e limites mal definidos, localizada na zona do seio maxilar esquerdo.



**Figura 3** – Corte coronal de RM do crânio, ponderada em T1, que sugere lesão nodular expansiva com 4 x 3,6 x 4,1cm, com sinal intermédio heterogéneo, localizada na maxila esquerda, invadindo o seio maxilar e em contacto com o corneto inferior homolateral.

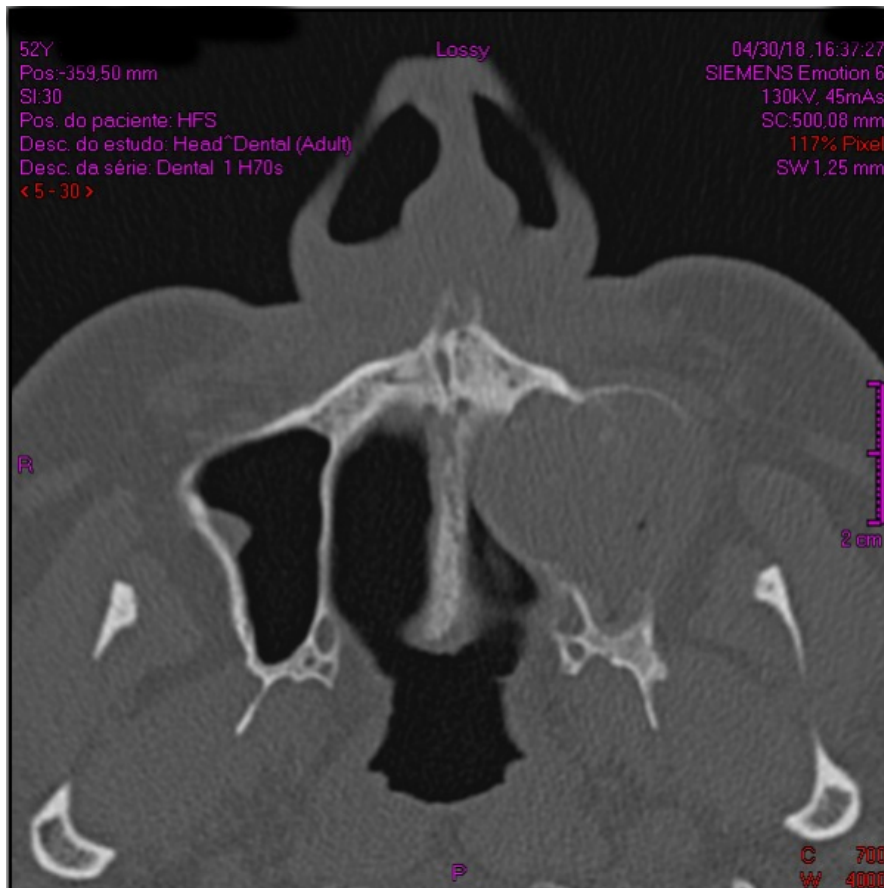


Foi proposta e realizada cirurgia de remoção conservativa da lesão, por antrotomia maxilar esquerda via *Caldwell-Luc*. A análise histopatológica da peça operatória, revelou a presença de: *um denso estroma conjuntivo de células fusiformes, atravessado por trabéculas ósseas de contornos irregulares (Figura 4)*, compatível com o diagnóstico de DF.



**Figura 4** - Fragmento da peça operatória corada com Hematoxilina-Eosina e vista ao microscópio com ampliação de 40X. Observa-se, histologicamente, um denso estroma conjuntivo de células fusiformes, atravessado por trabéculas ósseas de contornos irregulares.

Um mês após a cirurgia, verificou-se recidiva clínica, com sensação de corpo estranho. O doente realizou Tomografia Computorizada (TC) *Dental-Scan* que sugeriu: *lesão nodular expansiva, localizada na maxila esquerda, com aparente invasão do seio maxilar e fossa nasal homolateral (Figura 5)*.



**Figura 5** - Corte axial de TC Dental-Scan que sugere lesão nodular expansiva ao nível da maxila esquerda, com aspeto de vidro fosco, com limites parcialmente definidos e algumas calcificações dispersas. Aparente invasão do seio maxilar e fossa nasal homolateral.

Cinco meses após a primeira cirurgia o doente foi novamente submetido a intervenção cirúrgica para excisão radical da lesão, por antrotomia maxilar esquerda via *Caldwell-Luc*. A análise histopatológica da peça operatória foi semelhante à da primeira cirurgia, confirmando a recidiva de DF.

Em consulta realizada no pós-operatório, um mês após a segunda intervenção cirúrgica, verificou-se cicatrização normal e ausência de recidiva clínica da lesão, apresentando como complicação cirúrgica uma fístula oro-antral (**Figura 6**), que foi posteriormente encerrada com retalho de Bola de *Bichat*, quatro meses após a segunda cirurgia.



**Figura 6** - Fotografia clínica onde se observa a fistula oro-antral antes de ser encerrada cirurgicamente.



## Discussão

Acredita-se que a DF seja uma patologia não hereditária,<sup>7</sup> relacionada com uma mutação somática pós-zigótica no gene GNAS1, localizado na posição 201<sup>7</sup> do cromossoma 20 q13.2-13.3,<sup>4</sup> geralmente ocupada por uma arginina, que é substituída por uma cisteína ou uma histidina.<sup>7</sup>

Este gene codifica a síntese da subunidade alfa de uma proteína G estimuladora, que quando mutada se mantém continuamente ativa, estimulando a atividade da enzima Adenilato Ciclase, levando a um aumento da concentração intracelular de Adenosina Monofosfato cíclico (cAMP), o que origina uma anormal diferenciação dos osteoblastos, passando estes a produzir osso displásico.<sup>8</sup> Estimula também a libertação de várias citocinas, principalmente Interleucina-6, levando ao aumento da reabsorção de osso normal, através dos osteoclastos.<sup>4</sup>

A doença é muito mais frequente nas primeiras três décadas de vida,<sup>4</sup> mas pode ocorrer em qualquer idade, não havendo predominância entre sexos.<sup>1</sup>

Por vezes a DF é acompanhada de hiperpigmentação cutânea (tipo café com leite) e endocrinopatias variadas. Esta tríade constitui a Síndrome de McCune Albright.<sup>9</sup> Outras síndromes associados à DF são a Síndrome de Jaffe–Lichtenstein em que a DF surge apenas associada a hiperpigmentação cutânea (tipo café com leite)<sup>4</sup> e a Síndrome de Mazabraud em que habitualmente 5 a 10 anos após o surgimento da DF surgem mixomas dos tecidos moles.<sup>4</sup> Desta forma seria importante verificar a existência de algum destes achados no doente apresentado.

Os ossos mais frequentemente envolvidos na DF são o fémur, tibia, costelas e ossos da região craniofacial.<sup>10</sup> Estes últimos estão envolvidos em 50% dos casos de DFP e 10-27% dos casos de DFM.<sup>5,7</sup> A maxila, envolvida neste doente, é duas vezes mais afetada do que a mandíbula.<sup>7,8</sup> O esfenóide, zigomático e frontal são também frequentemente envolvidos.<sup>4,11</sup>

Embora cada lesão apareça habitualmente como uma tumefação indolor de crescimento lento,<sup>5</sup> o seu crescimento pode causar fratura patológica, deformação óssea ou assimetria facial, que se verificava neste doente. Também a compressão de estruturas neurovasculares seria, neste caso, uma consequência possível da progressão da doença, o que poderia originar dor, parestesia, e défices de função dos pares cranianos, como perda de acuidade visual ou auditiva.<sup>4,8</sup>

Imagiologicamente, a aparência da DF é inespecífica.<sup>8</sup> Identificam-se três padrões: pagetóide, o mais frequente (56%) e presente neste caso, com aspeto de vidro fosco e bordos mal definidos; padrão esclerótico (23%), com aspeto radiopaco, homogéneo e denso; e padrão quístico (21%) com aspeto redondo ou oval, radiotransparente e com um bordo esclerótico.<sup>7,8,12</sup>

Dos exames imagiológicos realizados, a TC é o meio mais recomendado para o estudo, por permitir melhor definição da anatomia e extensão das lesões. No entanto, a Cintigrafia Óssea, bem como a Ortopantomografia e RM, requisitadas neste caso, podem também ser úteis.<sup>2,12</sup>

O diagnóstico diferencial deste caso inclui a Doença de *Paget*, Fibroma Ossificante, Ameloblastoma e Osteossarcoma, que poderiam causar confusão diagnóstica pela semelhança clínica e imagiológica com DF.<sup>6,7</sup> O diagnóstico definitivo de DF é feito pelo exame histopatológico, método *gold standard*,<sup>6</sup> observando-se um estroma com células fibroblásticas fusiformes atravessado de forma irregular e curvilínea por trabéculas ósseas. Padrão habitualmente referido como semelhante a *caracteres chineses* ou *sopa de letras*.<sup>8,9</sup>

O tratamento pode incluir apenas vigilância clínica, nos casos assintomáticos, ou passar pela opção cirúrgica para excisão conservadora ou radical, nos casos sintomáticos ou com risco de fratura patológica ou de compromisso neurovascular. Através desta opção é ainda possível obter um resultado histopatológico da peça operatória, que permite chegar ao diagnóstico definitivo.<sup>1,6,10</sup> Neste caso clínico, a opção terapêutica passou pela cirurgia pela sintomatologia, risco de fratura patológica e de compromisso neurovascular bem como para a obtenção de um diagnóstico definitivo. O tratamento médico com bifosfonatos poderia ter sido realizado, por ajudar a diminuir a dor, a reabsorção óssea, o crescimento da lesão e o risco de fratura patológica.<sup>12</sup>

Seria importante ter avaliado o valor sérico de fosfatase alcalina, como auxiliar de diagnóstico e vigilância, por estar habitualmente elevado nos doentes com DF e ainda mais elevado nos casos de recorrência e malignização. Por diminuir com a toma de bifosfonatos, pode ainda servir para avaliação da eficácia terapêutica quando estes fármacos são utilizados.<sup>7,12</sup>

Embora este doente faça parte dos 25-50% que sofreram recidiva<sup>5</sup>, o seu prognóstico tal como o da generalidade dos doentes com DF é favorável, com um risco de malignização raro de 0,4%.<sup>4,10</sup>

## **Conclusão**

Perante um doente de qualquer idade com uma neoformação com características clínicas sugestivas, a DF deve fazer parte do diagnóstico diferencial, mesmo sendo rara e mais frequente nas primeiras três décadas de vida. É importante o estudo de todos os achados clínicos, imagiológicos e histopatológicos.

Na DF o tratamento médico e cirúrgico devem ser ponderados de modo a evitar a recorrência, mas também as sequelas ou défices funcionais resultantes do crescimento da lesão ou das cirurgias realizadas. É também necessário excluir a existência de outras lesões semelhantes ou sinais e sintomas relacionados com síndromes associadas à DF.

É ainda importante manter a vigilância regular de forma a detetar precocemente eventuais recidivas ou malignização.

O desafio no futuro poderá passar pela exploração da etiologia da doença, esclarecendo se há hereditabilidade ou vulnerabilidades genéticas que predispõe à mutação que a origina, podendo permitir um diagnóstico mais precoce e investigação de uma cura definitiva.

## Referências Bibliográficas

1. DiCaprio MR, Enneking WF. Fibrous dysplasia. Pathophysiology, evaluation, and treatment. *J Bone Joint Surg Am.* 2005;87:1848–64. doi: 10.2106/JBJS.D.02942.
2. Assaf AT, Benecke AW, Riecke B, Zustin J, Fuhrmann AW, Heiland M, et al. Craniofacial fibrous dysplasia (CFD) of the maxilla in an 11-year old boy: A case report. *J Craniomaxillofac Surg.* 2012;40:788–792. doi: 10.1016/j.jcms.2012.02.016.
3. Lichtenstein L. Polyostotic fibrous dysplasia. *Arch Surg.* 1938;36:874–898. doi: 10.1001/archsurg.1938.01190230153012.
4. Menon S, Venkatswamy S, Ramu V, Banu K, Ehtaih S, Kashyap VM. Craniofacial fibrous dysplasia: Surgery and literature review. *Ann Maxillofac Surg.* 2013;3(1):66-71. doi: 10.4103/2231-0746.110088.
5. Kose TE, Dincer KO, Erdem MA, Cankaya AB, Ozcan D I. Monostotic fibrous dysplasia presenting in maxilla: a case report. *J Istanbul Univ Fac Dent.* 2016;50(2):38-42. doi: 10.17096/jiufd.99328.
6. Yang HY, Su BC, Hwang MJ, Lee YP. Fibrous dysplasia of the anterior mandible: A rare case report. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi.* 2018;30(3):185-187. doi: 10.4103/tcmj.tcmj\_57\_18.
7. Dua N, Singla N, Arora S, Garg S. Fibrous dysplasia of maxilla: report of two cases. *J Indian Acad Oral Med Radiol.* 2015; 27:472-475. doi: 10.4103/0972-1363.170462.
8. El-Mofty SK, Nelson B, Toyosawa S. Odontogenic and maxilla facial bone tumours. In: El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. WHO Classification of Head and Neck Tumours. 4<sup>th</sup>edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017.253-254.
9. Hoch B, Gannon FH. Lesions characterized by a Fibrous Spindle Cell Proliferation Replacing Trabecular Bone. In: Deyrup AT, Siegal GP. Practical Orthopedic Pathology: A Diagnostic Approach.1<sup>st</sup>edition. Philadelphia: Elsevier;2016.161-163.
10. Cheng J, Wang Y, Yu H, Wang D, Ye J, Jiang H, Wu Y, Shen G. An epidemiological and clinical analysis of craniomaxillofacial fibrous dysplasia in a chinese population. *Orphanet Journal of Rare Diseases*,2012; 7:1-6. doi: 10.1186/1750- 1172-7-80.
11. Nityasri V, Haris PS, Bose T, Balan A. Fibrous dysplasia - A 13-year retrospective radiographic analysis in a south Indian population. *Dentomaxillofac Radiol.* 2011;40(5):282–289. doi: 10.1259/dmfr/32556437.
12. Guruprasad Y, Chauhan DS. Craniofacial fibrous dysplasia - A review of current management techniques. *Chronicles of Young Scientists.* 2012;3:106-110. doi: 10.4103/2229-5186.98672.