



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

DIOGO PONTES MACHADO CEREJO

Displasia Fibrosa: Otimização do Seguimento Multidisciplinar

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE DOENÇAS RARAS

Trabalho realizado sob a orientação de:
SERGIO ABÍLIO TEIXEIRA BERNARDO DE SOUSA
RODOLFO MANUEL PINTO SILVA

ABRIL/2024

Quo Fata Ferunt

- Para o Vitorino

Displasia Fibrosa: Otimização do Seguimento Multidisciplinar

- Casuística de Displasia Fibrosa Polioestótica e Síndrome de McCune-Albright

Dissertação de acesso ao Grau de Mestre em Medicina

Diogo Pontes Machado Cerejo

2018293031

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

dipontes_99@hotmail.com

Sérgio Abílio Teixeira Bernardo de Sousa

Assistente Hospitalar Graduado, Serviço de Genética Médica, ULS Coimbra

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

sbsousa@chuc.min-saude.pt

Rodolfo Manuel Pinto Silva

Assistente Hospitalar Graduado, Serviço de Medicina Nuclear, ULS Coimbra

rodolfompsilva@gmail.com

Resumo

A Displasia Fibrosa (DF) é uma displasia óssea causada por mutações no gene *GNAS* em mosaico, levando a deformidades ósseas, fraturas e dor. Pode ocorrer associada a manifestações extra-esqueléticas, forma designada por síndrome de McCune-Albright (SMA).

Foi realizado um estudo descritivo retrospectivo dos doentes com DF Polioestótica/SMA, seguidos na ULS Coimbra (2015-2023), com o objetivo de caracterizar a população seguida e servir como base para otimização de cuidados.

Dos 101 casos identificados com DF, este estudo focou-se em 12 casos (7M;5F), 8 com DFP e 4 com SMA, com idade mediana ao diagnóstico de 7.5 anos (5 dias - 31 anos) e idade mediana à última avaliação de 16 anos (9 - 38 anos).

Como sintomatologia inaugural mais comum, 5 (41,6%) apresentaram fraturas, 3 (25%) anomalias craniofaciais (CF) e 2 (16,6%) dor/clauidicação. À data da última avaliação, 11 indivíduos apresentavam lesões nos membros inferiores, 7 (58,3%) na bacia e 6 (50%) lesões CF. Destes indivíduos, 7 (58,3%) já tinham apresentado fraturas e sido submetidos a tratamento cirúrgico; 7 (58,3%) realizaram biópsia; 10 (83,3%) cintigrafia; e 5 tratamento com bifosfonatos. A nível analítico, as alterações mais frequentes foram o défice de vitamina D em 8 (66,6%) casos e o aumento da fosfatase alcalina e hipofosfatémia em 5 (41,6%).

Das manifestações extra-esqueléticas, alterações dermatológicas foram identificadas em 8 (66,6%), mas as típicas manchas café-com-leite apenas em 3 casos com SMA. Foram observados ainda: puberdade precoce (n=2); quistos testiculares/ovários (n=3); nódulos tiroideus (n=2); adenoma da hipófise (n=1); hiperandrogenismo (n=1); e hiperprolactinemia (n=1).

Este estudo permitiu uma melhor compreensão das necessidades diagnósticas e de cuidados multidisciplinares. Nove (75%) casos beneficiaram de proposta de medidas de otimização do seu seguimento.

Esta dissertação inclui ainda a descrição de um caso clínico e discussão do papel da PET/CT Na^[18F]F no diagnóstico e monitorização da atividade da doença.

Palavras-chave: Displasia Fibrosa; Síndrome de McCune-Albright; Displasias Ósseas; PET/CT Na^[18F]F; EuRR-Bone.

Abstract

Fibrous Dysplasia (DF) is a bone dysplasia caused by mosaic mutations in the *GNAS* gene, leading to bone deformities, fractures and pain. It can occur in association with extraskeletal features, comprising the McCune-Albright Syndrome (SMA).

A descriptive and retrospective study of patients with Polyostotic DF/SMA followed in ULS Coimbra (2015-2023) was performed, to characterize the population being followed and as basis for the optimization of care.

Of the 101 cases of DF identified, this analysis focused on 12 cases (7M;5F), 8 with DFP and 4 with SMA, with a median age at diagnosis of 7.5 years (5 days - 31 years) and median age at the last evaluation of 16 years (9 - 38 years).

As most common inaugural symptoms, 5 (41,6%) patients presented with fractures, 3 (25%) craniofacial anomalies (CF) and 2 (16.6%) pain/claudeication. At the last evaluation, 11 presented lesions in the lower limbs, 7 (58.3%) in the pelvis and 6 (50%) craniofacial lesions. Of these, 7 (58.3%) had already presented fractures and underwent surgery; 7 (58.3%) biopsies; 10 (83.3%) bone scintigraphs and 5 treatment with bisphosphonates. The most frequent analytical abnormalities were low vitamin D in 8 (66.6%) cases and high alkaline phosphatase and hypophosphatemia in 5 (41.6%).

Of extraskeletal features, dermatological alterations were identified in 8 (66.6%), but only 3 cases with SMA presented typical *café-au-lait* macules. Were also observed: precocious puberty (n=2); testicular/ovarian cysts (n=3); thyroid nodules (n=2); pituitary adenoma (n=1); hyperandrogenism (n=1); and hyperprolactinemia (n=1).

This study allowed a better comprehension of diagnostic needs and multidisciplinary care. Nine (75%) cases benefited with the proposal of measures to optimize follow-up.

This dissertation includes the description of a case report and discussion on the use of PET/CT Na[¹⁸F]F in the diagnosis and monitoring of disease activity.

Keywords: Fibrous Dysplasia; McCune-Albright Syndrome; Bone Dysplasias; PET/CT Na[¹⁸F]F; EuRR-Bone.

Índice

1. Glossário	7
2. Introdução.....	8
2.1 Patologia e Fisiopatologia.....	8
2.2 Manifestações e Sintomatologia.....	9
2.3 Diagnóstico	12
2.4 Tratamento	13
3. Materiais e Métodos	14
3.1 Desenho de estudo.....	14
3.2 Seleção e descrição da amostra	14
4. Resultados.....	16
4.1 Casuística DF Poliostótica/SMA	16
5. Caso Clínico	20
6. Discussão	24
6.1 Casuística	24
6.2 Caso Clínico	26
6.3 Desafio de Seguimento Multidisciplinar.....	27
7. Considerações Finais	32
8. Agradecimentos.....	33
9. Bibliografia	34
10. Anexos.....	34

10. Anexos.....	34
I. Alterações Dermatológicas.....	37
II. Tabela de Dados da Casuística DFP/SMA.....	38
III. Relatório Cintigrafia Óssea Diagnóstica - Caso Clínico #4.....	40
IV. Imagens Adicionais de Na ¹⁸ F-PET/CT – Caso Clínico #4.....	41
V. Fluxograma para Avaliação Diagnóstica DF.....	43
VI. Esquema de Vigilância para DF/SMA.....	44
VII. Questionário de Dor <i>Brief Pain Inventory</i>	46
VIII. Plataforma EuRR-Bone.....	48
IX. Apresentações em Congressos.....	49
X. Certificado Bolsa ANDO.....	52
XI. Aprovação da Comissão de Ética.....	53

Índice de Figuras e Tabelas

FIGURA 1 – CARACTERÍSTICAS IMAGIOLÓGICAS TÍPICAS.....	11
FIGURA 2 – FLUXOGRAMA DA POPULAÇÃO EM ESTUDO.....	15
FIGURA 3 – RADIOGRAFIAS DE SEGUIMENTO (CASO #4);.....	21
FIGURA 4 – EXAMES DE MEDICINA NUCLEAR (CASO #4);.....	22
TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DA COORTE DE CASOS COM DISPLASIA FIBROSA POLIOSTÓTICA.....	18
TABELA 2 – PROPOSTA DE ORIENTAÇÃO TERAPÊUTICA.....	28

1. Glossário

ANDO – Associação Nacional de Displasias Ósseas

BPI – *Brief Pain Inventory*

cAMP – Monofosfato Cíclico de Adenosina

CF – Craniofaciais

CO – Cintigrafia Óssea

DF – Displasia Fibrosa

DFP – Displasia Fibrosa Poliostótica

DF/SMA – Displasia Fibrosa/Síndrome de McCune Albright

EMDO – Equipa Multidisciplinar de Displasias Ósseas

EuRR-Bone – *European Registries for Rare Bone and Mineral Conditions*

FA – Fosfatase Alcalina

FGF-23 – Fator de Crescimento Fibroblástico 23

GH – Hormona de Crescimento

IGF-1 – Fator de Crescimento Semelhante à Insulina Tipo 1

LDH – Lactato Desidrogenase

MIP – Maximum Intensity Projection

PET/CT Na^[18F]F – Tomografia por Emissão de Positrões por Fluoreto de Sódio com Tomografia Computorizada

P1NP – Propeptídeo Amino-terminal do Procolágeno Tipo 1

PPP – Puberdade Precoce Periférica

PTH – Paratormona

QoL – Qualidade de Vida

SBS – Skeletal Burden Score

SMA – Síndrome de McCune Albright

SUV – Valor de Captação Padronizado

TLF – Atividade Lesional Total

TRP – Fração Tubular de Reabsorção de Fosfato

TSH – Hormona Estimulante da Tireoide

ULS – Unidade Local de Saúde

2. Introdução

2.1 Patologia e Fisiopatologia

A Displasia Fibrosa (DF) é uma patologia benigna do desenvolvimento ósseo, que causa substituição de tecido ósseo normal por tecido fibroso. Representa cerca de 5% das etiologias de lesões ósseas benignas (1).

Esta patologia, de etiologia genética, não hereditária, é causada por mutações pós-zigóticas (*de novo*) com ganho de função no gene *GNAS1*, localizado no cromossoma 20q13, que codifica a subunidade α da proteína G_s ($G_{s\alpha}$) (2).

Em termos fisiopatológicos, esta mutação promove a ativação de mecanismos G_s -cAMP associados à inibição da diferenciação de células mesenquimais em osteoblastos. Por sua vez, a expansão destas células indiferenciadas leva à formação de áreas com excesso de tecido fibroso, comparativamente com a matriz óssea normal, dando origem às lesões tipicamente observadas (3,4).

O mosaicismo da mutação implica desenvolvimento diferencial e aleatório de determinados tecidos e órgãos que se desenvolvem de forma anómala, por proliferação e desenvolvimento anormal e excessivo de células do estroma da medula óssea. Postula-se que o momento da mutação inicial no órgão está proporcionalmente correlacionado com a severidade da doença - por se tratar duma mutação em mosaico, quanto mais cedo ocorre a mutação, maior o número de células afetadas (4).

A Displasia Fibrosa surge associada a várias síndromes, nomeadamente o Síndrome de McCune-Albright (SMA), caracterizado por lesões esqueléticas polioestóticas de etiologia fibrosa associadas a manifestações extra-esqueléticas (5). Este foi descrito inicialmente, em 1936, por Dr. Donovan McCune, sendo, no ano seguinte, descrito Dr. Fuller Albright (5).

2.2 Manifestações e Sintomatologia

A DF manifesta-se através de anomalias ósseas, distinguindo-se a forma monostótica (um osso afetado) e a forma polioestótica (vários ossos afetados), com reabsorção de tecido ósseo normal e hiperproliferação de tecido fibroso dentro do osso. A maioria dos casos (60-75%) são monostóticos (6). Sendo uma patologia progressiva durante a infância, uma forma inicialmente considerada monostótica pode anos mais tarde verificar ser uma forma polioestótica. Ainda assim, a literatura sugere o *cut-off* de 5 anos de idade, para verificação de manifestações significativas (7).

A forma monostótica afeta preferencialmente os ossos craniofaciais (CF), costelas, fêmur, tíbia e úmero, por ordem decrescente de incidência (6). A forma polioestótica envolve com maior frequência os ossos longos (fêmur e tíbia), crânio e ossos faciais, seguidos de pélvis, costelas, úmero, rádio e ulna, coluna lombar, clavícula e coluna cervical – Figura 1. As lesões são mais frequentemente unilaterais podendo, no entanto, ser bilaterais (6,8,9).

A sintomatologia típica inclui dor óssea, fratura(s), assimetria ou deformação craniofacial ou do membro afetado, por vezes associado a limitações do movimento do mesmo. Devido à sua apresentação heterogênea, o quadro sintomático inicial pode ser bastante díspar – muitas das vezes a suspeita diagnóstica surge incidentalmente, já que, frequentemente, a manifestação inaugural é uma fratura de etiologia patológica.

Os primeiros sintomas surgem antes dos 15 anos de idade em 80% dos pacientes. Apesar disso, a primeira fratura ou dor óssea pode ser observada apenas após os 30 anos (10).

A dor óssea pode ser causada por fratura parcial ou completa, bem como ser resultado de pseudo-inflamação em repouso, sem um evento desencadeante. A dor pode ter intensidade variável e pode, em alguns casos, ser objetivável por palpação. A sua caracterização é importante, já que uma dor focal pode indicar fratura ou fragilidade aumentada, enquanto uma dor difusa pode ser resultado de hipofosfatémia (8,11).

Os ossos compridos são os mais afetados, como a tíbia ou o fêmur. Lesões osteolíticas enfraquecem as trabéculas ósseas, provocando deformidades, como a deformidade em forma de cajado de pastor (*Shepherd's Crook*) – Figura 1a – patognomónica desta etiologia. As fraturas ocorrem como consequência às alterações durante o crescimento que afetam as propriedades mecânicas dos ossos envolvidos (12).

O envolvimento craniofacial associa-se comumente à alteração morfológica dos ossos próprios da face. Cerca de 90% dos doentes com DF/SMA têm envolvimento dos ossos próprios do crânio, o que pode conduzir a expansão, assimetria e conseqüentemente, alteração das características faciais, com elevada morbidade para o doente (13).

Na DF/SMA, sinais e sintomas extra-esqueléticos incluem a puberdade precoce, devido à produção de esteróides sexuais independentes das gonadotrofinas, quistos ováricos recorrentes e produção autónoma de testosterona, associados a lesões testiculares. O hipertiroidismo de origem não autoimune associa-se a lesões tiroideias, tal como excesso de hormona de crescimento. No período neonatal, a presença de hipercortisolismo encontra-se também associada a esta patologia.

Outro achado característico e mais precocemente identificável são as máculas hiperpigmentadas, do tipo café-com-leite, caracterizadas por bordos irregulares (do tipo *Coast of Maine*) que se desenvolvem ao longo das linhas de Blaschko e habitualmente respeitando a linha média corporal – Anexo I (10,14).

De forma menos comum, a DF pode surgir associada ao Síndrome de Mazabraud, caracterizado por DF polioestótica (DFP) e mixomas intramusculares (15).

A transformação maligna de lesões preexistentes, habitualmente em idade adulta, ocorre em menos de 1% dos casos, nomeadamente em osteossarcoma (16).

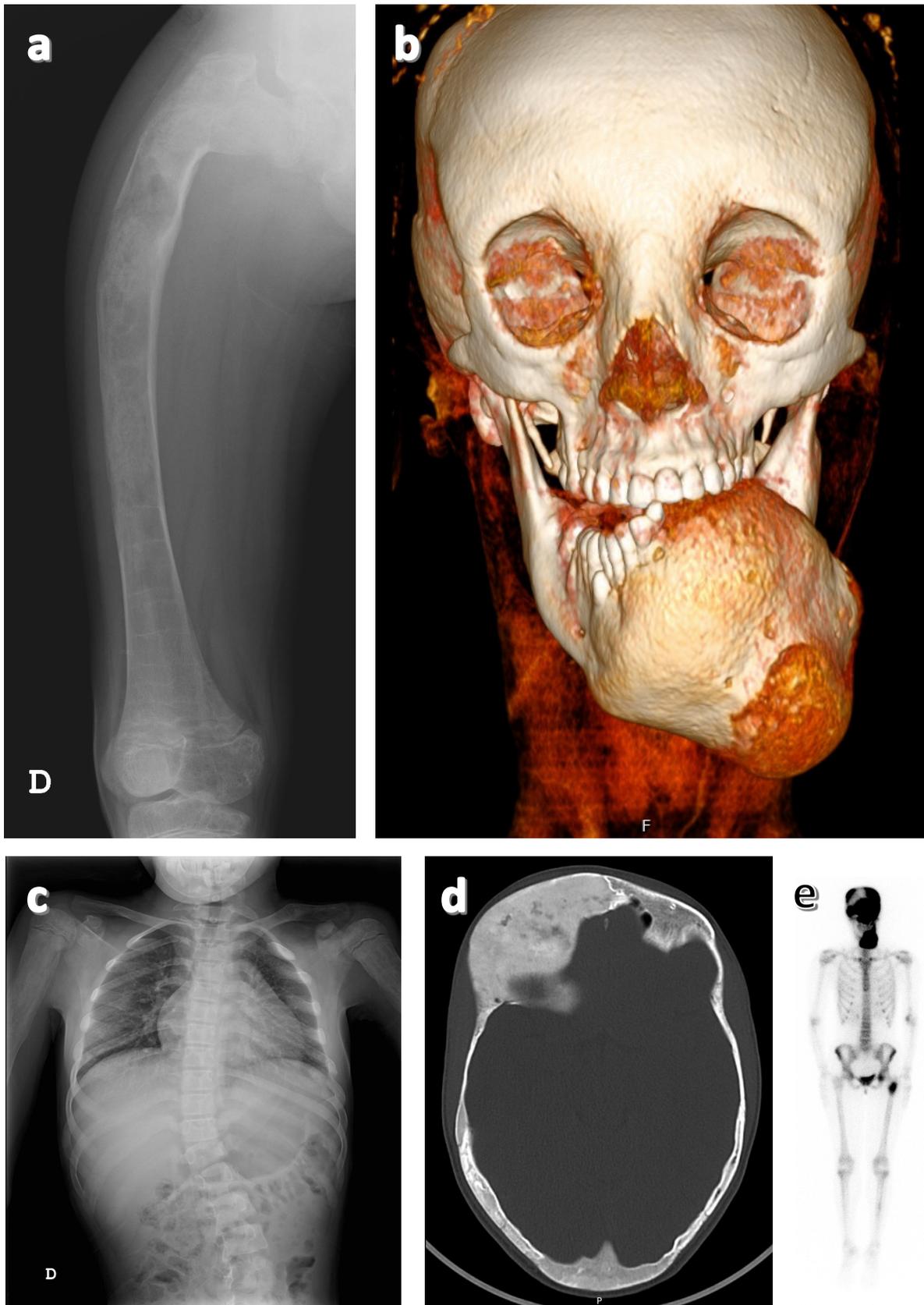


Figura 1 – Características imagiológicas típicas; **a)** Radiografia do membro inferior com deformidade em cajado de pastor (Caso #11); **b)** Reconstrução 3D de TAC craniana com deformidade mandibular (Caso #7); **c)** Radiografia do tórax com escoliose (Caso #11); **d)** TAC craniana com deformidade frontoorbitária (Caso # 8); **e)** Cintigrama ósseo com captação de radiofármaco aumentada a nível craniofacial, pélvico e femoral (Caso #7).

2.3 Diagnóstico

A suspeita diagnóstica de DF monostótica requer uma avaliação holística, devendo contemplar duas componentes clínicas gerais: as manifestações ósseas (monostótica ou poliestótica) e as manifestações extra-esqueléticas (10).

A avaliação óssea/esquelética deve incluir caracterização óssea através de cintigrafia óssea (CO) e subsequentes radiografias das áreas afetadas (17).

A avaliação de características extra-esqueléticas deve incluir os vários sistemas possivelmente afetados, visando uma avaliação inicial endocrinológica, dermatológica e relativa à qualidade de vida (QoL), com pesquisa das características tipicamente associadas a DF/SMA, descritos na secção anterior, tal como avaliação da dor. Esta avaliação deve ser realizada segundo as *guidelines* em vigor (10).

Em termos analíticos, todos os doentes com DF devem realizar uma avaliação analítica direcionada às alterações ósseas, nomeadamente função renal, fosfatase alcalina total, bicarbonato, cálcio, fosfato, 25-OH vitamina D e hormona paratiróide. Em doentes com patologia óssea abrangente pode ocorrer hipofosfatémia associada à sobre expressão de fator de crescimento fibroblástico 23 (FGF-23), implicando o cálculo da fração tubular de reabsorção de fosfato (TRP), marcador de severidade da DF (7).

Dependendo da forma de apresentação, o diagnóstico diferencial pode ser muito díspar: é essencial considerar tumores de células gigantes, fibromas ossificantes, quistos aneurismáticos, endocondromatose (doença de Ollier), quistos ósseos simples e osteossarcoma, entre outros (4,10). Quando a apresentação se baseia numa manifestação endocrinológica isolada, como as máculas do tipo café com leite, o diagnóstico pode ser mais complexo, sendo necessária a exclusão de outras causas possíveis, como a neurofibromatose tipo 1 (18).

Na presença de uma lesão monostótica isolada está frequentemente indicada biópsia para estudo histológico, crucial na avaliação dos referidos diagnósticos diferenciais. Em todo o caso, a obtenção de amostra de tecido afetado aquando de eventual intervenção cirúrgica é recomendada, para análise histológica microscópica e estudo genético, com objetivo de confirmação diagnóstica.

2.4 Tratamento

O tratamento e seguimento da DF assenta em vários pilares - não existindo atualmente medicação dirigida que altere o curso progressivo da patologia, o tratamento sintomático e corretivo é o *gold standard*.

A abordagem cirúrgica das fraturas e deformidades, incluindo a sua prevenção, é a pedra basilar do tratamento das manifestações esqueléticas, requerendo uma abordagem individualizada, dado as características únicas de cada lesão. No entanto, devido ao facto da idade de maior atividade da doença ser na 2ª década de vida, as técnicas e materiais cirúrgicos são mais limitados, resultando em piores resultados pós-operatórios, em comparação com cirurgia em idade adulta (10).

O controlo da dor é um dos aspetos mais desafiantes do tratamento da DF – esta dor é complexa, heterogénea e dinâmica. Para além da terapêutica analgésica usual, com recurso a anti-inflamatórios e opióides, o tratamento da dor pode ser feito com recurso a bifosfonatos ou *denosumab*, um anticorpo monoclonal (11).

Os bifosfonatos, como o zoledronato, diminuem a ativação osteoclástica, reduzindo a reabsorção óssea, o que promove aumento da densidade do osso. O uso prolongado desta classe medicamentosa está associado a osteonecrose mandibular e fraturas femorais atípicas. O *denosumab* atua sobre o mecanismo *RANK-RANKL*, bloqueando esta ligação, inibindo a ativação osteoclástica. A descontinuação deste medicamento está associada a efeitos secundários graves, como hipercalcemia, hipofosfatémia e aumento de risco de fratura, pelo que o seu uso deve ser cuidadoso e por equipas com experiência (19,20).

A abordagem funcional, pela fisioterapia, é essencial – as fraturas e cirurgias, muitas vezes múltiplas, resultam em diminuição progressiva da massa muscular, com detrimento na deambulação e vida diária do doente. A realização de exercícios de fortalecimento muscular e utilização de ortóteses podem ser fulcrais para melhor controlo da dor.

De forma paralela, as complicações endocrinológicas devem ser tratadas de forma dirigida, incluindo o uso de inibidores da aromatase ou anti androgénios, no caso da puberdade precoce, a realização de tireoidectomia, no caso de hipertireoidismo de origem não autoimune. O excesso de hormona de crescimento requer o uso de análogos da somatostatina. Outras manifestações devem ser tratadas de acordo.

3. Materiais e Métodos

3.1 Desenho de estudo

Estudo retrospectivo e descritivo, em formato de casuística, sem intervenção, com consulta de processo clínico individual através das consultas da Equipa Multidisciplinar de Doenças Ósseas (EMDO), nomeadamente das especialidades de Genética Médica, Endocrinologia e Reumatologia, quer na vertente pediátrica quer na vertente de adultos.

Para além da análise dos dados obtidos na realização da casuística, foi analisado um caso clínico em maior pormenor, ilustrando a avaliação diagnóstica multidisciplinar e protocolo de seguimento da EMDO.

3.2 Seleção e descrição da amostra

Foram recolhidos dados demográficos e clínicos numa *coorte* de doentes, seguidos por displasias ósseas, através dos registos clínicos realizados entre 1 de janeiro de 2015 e 31 de dezembro de 2023, na Unidade Local de Saúde de Coimbra (ULS Coimbra).

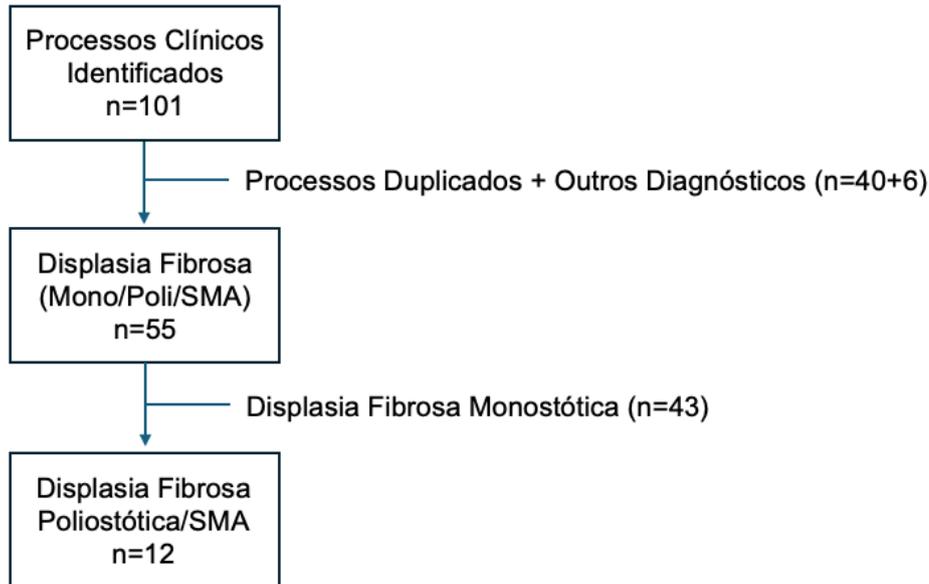


Figura 2 - Fluxograma da população em estudo

Inicialmente foram identificados 101 processos, tendo 40 destes sido identificados como duplicados e 6 sem confirmação diagnóstica clínica de DF ou DF/SMA, com confirmação de diagnósticos diferenciais alternativos. Do número total de casos identificados com DF, 43 casos tinham o diagnóstico de DF monostótica e 12 DFP ou DF/SMA, tendo sido neste segundo grupo que focamos a atenção neste trabalho, pelo desafio que acarreta a nível do seguimento multidisciplinar - Figura 2 e Anexo II.

A avaliação do grupo monostótico em idade pediátrica é objeto de foco de um trabalho paralelo, por outro membro da equipa, cujos dados ainda não foram publicados.

Todos os dados tratados foram irreversivelmente anonimizados.

4. Resultados

4.1 Casuística DF Polioestótica/SMA

Inicialmente, foi delimitada a população amostral em estudo, tal como mencionado previamente – Figura 2 e Anexo II – contando com 12 doentes: 8 com DFP (Casos #1 a #8) e 4 com critérios de SMA (Casos #9 a #12). As características demográficas e clínicas encontram-se descritas na Tabela 1.

Em termos demográficos, a amostra divide-se em 7 (58.3%) indivíduos do sexo masculino e 5 (41.6%) indivíduos do sexo feminino, com idade mediana ao diagnóstico de 7.5 anos, compreendidos num intervalo entre 5 dias de vida (0.01 anos) e 31 anos ao diagnóstico. A última avaliação a que foram submetidos aconteceu com uma idade mediana de 16 anos, com intervalo entre os 9 e os 38 anos.

A sintomatologia inaugural apresentou-se como fratura patológica em 5 (41.6%) indivíduos, enquanto as anomalias craniofaciais representam 25%, 3 casos. A dor/clauidicação, ocorreu em 2 casos (16.6%). O diagnóstico incidental (incidentaloma) representa apenas 1 (8.3%) caso, tal como a hemorragia vaginal espontânea ou máculas *café-au-lait*.

Relativamente à análise relativa às lesões ósseas, considerando todas as localizações identificadas no momento da última avaliação de cada caso, a localização mais frequente foram os membros inferiores, em 11 casos (91.6%), seguido de lesões na bacia em 7 (58.3%), craniofaciais em 6 (50.0%), os membros superiores em 5 (41.6%), o tórax em 3 (25.0%) e 1 (8.3%) indivíduo com lesão na coluna vertebral. Estas lesões apresentaram distribuição bilateral em 8 (66.6%) e lateralização ao hemisfério direito em 4 (33.3%). À data de recolha de dados, 7 (58.3%) elementos já tinham apresentado fraturas e recurso a tratamento cirúrgico, no entanto, apenas 5 (41.6%) tinham sido tratados com recurso a bifosfonatos, com duração média de tratamento de 2.8 anos.

Dos 6 casos com anomalias craniofaciais, 3 apresentavam maior gravidade, nomeadamente 2 com estenose das vias óticas condicionada pelo espessamento ósseo e 1 com deformação mandibular extensa, a condicionar a alimentação e grande morbidade.

O recurso a exames complementares de diagnóstico, quer para estabelecimento inicial de diagnóstico, quer para seguimento incluiu CO em 10 (83.3%) casos, com biópsia para estudo anátomo-patológico tendo sido realizada em 7 (58.3%). Apenas 1 (8.3%) indivíduo realizou PET/CT com Na¹⁸F]F, tal como estudo genético. O estudo

extra-esquelético com ecografia cervical/tiroideia incluiu 6 (50.0%) pessoas e a ecografia escrotal/pélvica foi realizada em apenas 5 (41.6%).

As principais alterações analíticas identificadas foram o défice de vitamina D em 8 (66.6%) doentes, com as alterações associadas ao metabolismo ósseo aumentado, como aumento da fosfatase alcalina em 5 (41.6%) e hipofosfatémia em 5 (41.6%). Foram observadas outras alterações associadas aos vários distúrbios endocrinológicos descritos.

Para além da sintomatologia inaugural, no global 8 (66.6%) pessoas apresentaram alterações dermatológicas, embora apenas 3 com máculas *café-au-lait* de características típicas de SMA – Anexo I. A existência de alterações testiculares ou ovárias ocorreu também em 3 (em 5 testados – 60.0%) indivíduos. Foram também observadas outras alterações extra-esqueléticas, como a puberdade precoce periférica, alterações tiroideias, adenomas hipofisários, hiperandrogenismo e hiperprolactinemia.

No global da avaliação realizada, 9 casos (75.0%) beneficiaram de proposta de medidas de otimização do seu seguimento, discutido na secção 6.3.

Características Demográficas e Clínicas (n=12)		
Características Demográficas		
Sexo (%)		
Masculino	7	(58.3%)
Feminino	5	(41.6%)
Idade Diagnóstico (anos)		
Mediana	7.5	
Intervalo	0.01	– 31.00
Idade Última Consulta (anos)		
Mediana	16	
Intervalo	9	- 38
Características Clínicas		
Diagnóstico (%)		
Displasia Fibrosa Poliostótica	8	(66.6%)
Síndrome McCune-Albright	4	(33.3%)
Sintomatologia Inaugural (%)		
Fratura	5	(41.6%)
Anomalia CF	3	(25.0%)
Dor / Claudicação	2	(16.6%)
Máculas <i>Café-au-lait</i>	1	(8.3%)
Incidentaloma	1	(8.3%)
Hemorragia Vaginal Espontânea	1	(8.3%)
Localização das Lesões (%)		
Craniofacial	6	(50.0%)
Membros Superiores	5	(41.6%)
Coluna/Tórax	4	(33.3%)
Bacia	7	(58.3%)
Membros Inferiores	11	(91.6%)
Lateralidade das Lesões dos Membros (%)		
Unilateral Direito	4	(33.3%)
Bilateral	8	(66.6%)

Tabela 1.1 - Características demográficas e clínicas da coorte de casos com displasia fibrosa poliostótica

Alterações Extra-esqueléticas (%)		
Alterações Dermatológicas	8	(66.6%)
Puberdade Precoce Periférica	2	(16.6%)
Estenose Canal Ótico	2	(16.6%)
Quistos Testiculares/Ovários	3 em 5	(60.0%)
Nódulos Tiroideus	2 em 6	(33.3%)
Adenoma Hipófise	1	(8.3%)
Mobilidade Reduzida	1	(8.3%)
Fratura (%)	7	(58.3%)
Cirurgia (%)	7	(58.3%)
Bifosfonatos (%)	5	(41.6%)
Exames Complementares de Diagnóstico (%)		
Biópsia	7	(58.3%)
Cintigrafia	10	(83.3%)
Na ¹⁸ F-PET/CT	1	(8.3%)
Ecografia Tiroideia	6	(50.0%)
Ecografia Testicular/Pélvica	5	(41.6%)
Estudo Genético	1	(8.3%)
Alterações Analíticas (%)		
↑ Vitamina D	8	(66.6%)
↓ TSH	2	(16.6%)
↑ LDH	1	(8.3%)
↑ FA	5	(41.6%)
↑ GH / IGF1	3	(25%)
↑ PTH	2	(16.6%)
↑ Cortisol	1	(8.3%)
↑ Cálcio	1	(8.3%)
↓ Fosfato	5	(41.6%)
Plano de Otimização de Cuidados (%)	9	(75.0%)

Tabla 1.2 - Características demográficas e clínicas da coorte de casos com displasia fibrosa poliostótica

5. Caso Clínico

Um jovem do sexo masculino, de 12 anos de idade, foi referenciado para a EMDO do nosso centro, para uma segunda opinião e otimização dos cuidados multidisciplinares. Tinha como diagnósticos DF polioestótica e agenesia renal esquerda.

Tendo em conta os antecedentes pessoais, aos 5 anos de idade iniciou claudicação do membro inferior esquerdo, tendo sido efetuado estudo radiológico da área afetada – Figura 3a – que revelou alterações sugestivas de DF. Posteriormente, realizou CO que mostrou também alterações compatíveis com este diagnóstico, forma polioestótica – Figura 4a. Esta demonstrou envolvimento pélvico direito, femoral e tibial bilateral. O cálculo do *Skeletal Burden Score* (SBS) permitiu a obtenção dum score de 31.6% – Figura 4b – representativo da extensão óssea afetada.

Ainda com 5 anos de idade ocorreu fratura do fémur esquerdo, sem trauma associado, tendo sido submetido a cirurgia ortopédica com colocação de cavilhas intramedulares elásticas – Figura 3b. Foi realizada biópsia de tecido afetado, com confirmação histológica do diagnóstico.

Com 8 anos de idade, na sequência de fratura diafisária do fémur direito, realizou cirurgia de correção com colocação de cavilha intramedular – Figura 3c – seguida de outro ato cirúrgico, por fratura peri-implante femoral esquerda.

Aos 10 anos de idade, foram realizadas cirurgias bilateralmente para fixação, com recurso a cavilhas intramedulares, após novas fraturas das diáfises femorais bilateralmente – Figura 3e.

O controlo radiológico, realizado pré-referenciação, demonstrava envolvimento femoral e tibial bilateral, tal como estreitamento da cortical óssea – Figuras 3d e 3f.

Até à sua referenciação, o paciente foi submetido a um total de 8 cirurgias ortopédicas num espaço temporal de 8 anos, para além de mais de 65 radiografias e outros exames de imagem. Era seguido por cinco especialidades distintas: Medicina Física e Reabilitação, Ortopedia, Dermatologia e Nefrologia.

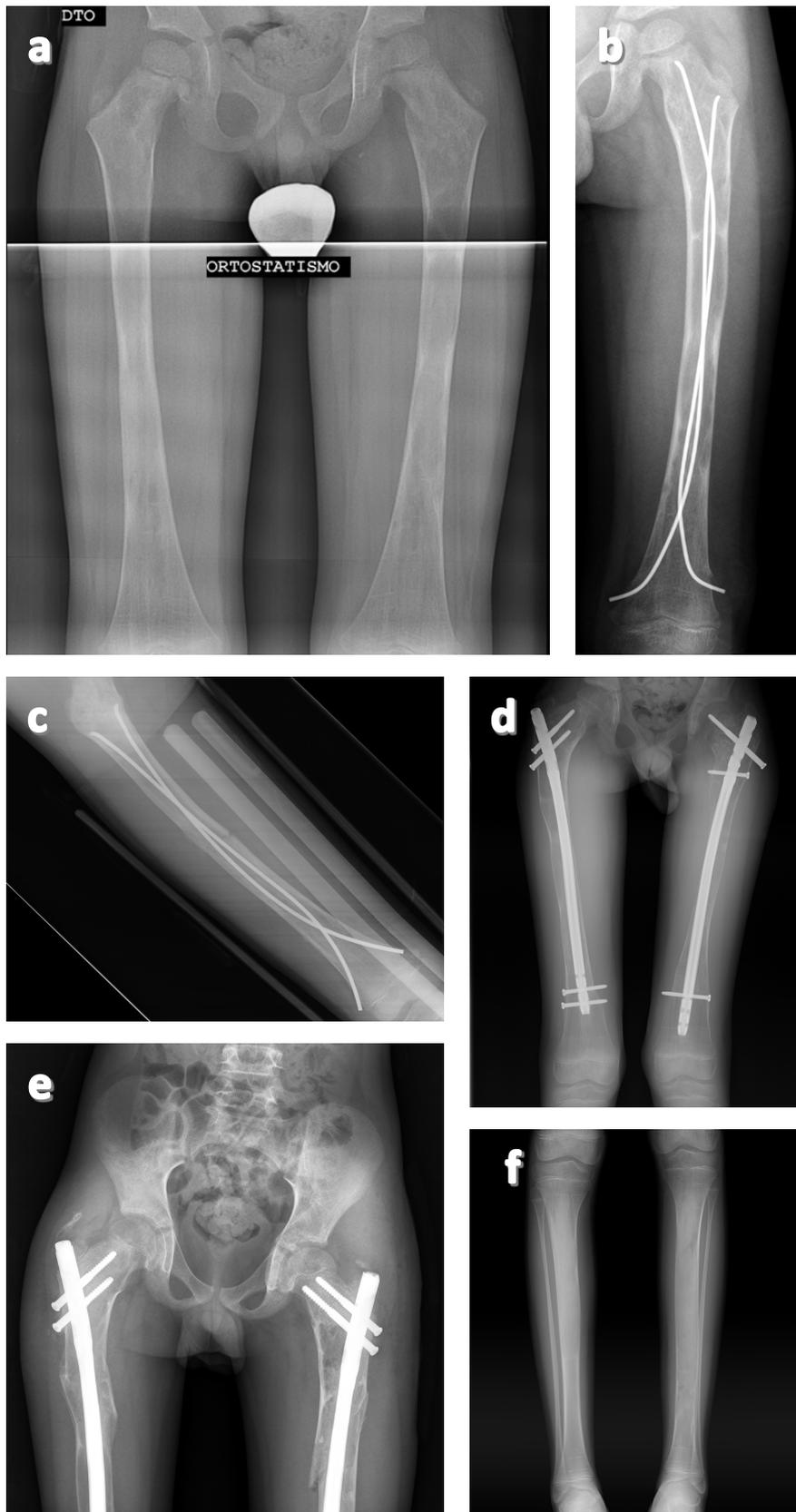


Figura 3 – Radiografias de seguimento (Caso #4);
a) ao diagnóstico; **b)** aos 5 anos, após cirurgia ao fêmur esquerdo; **c)** aos 8 anos, após cirurgia ao fêmur direito; **e)** aos 10 anos, após cirurgias femorais bilaterais; **d)** e **f)** aos 12 anos, à data da referência, membros inferiores

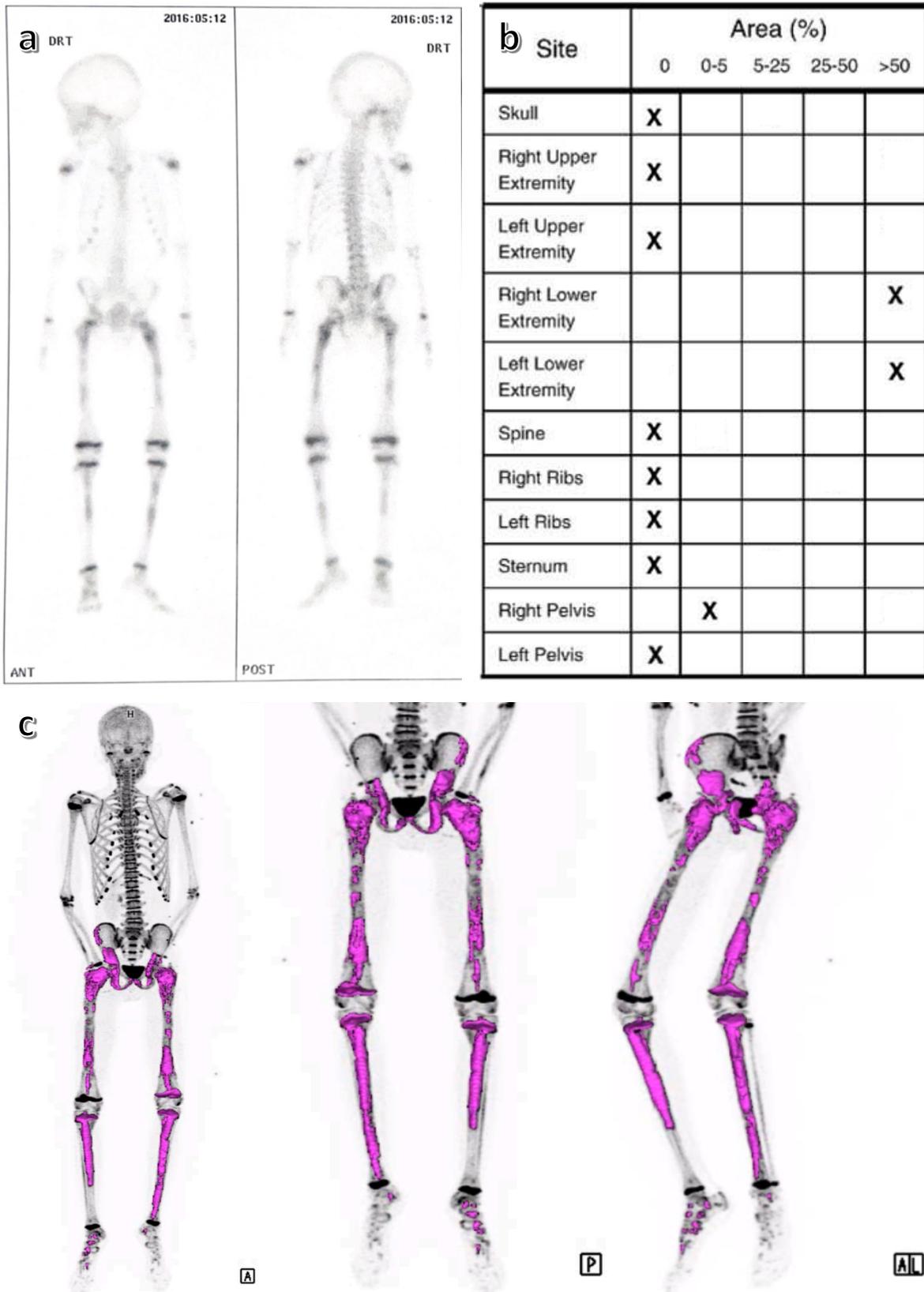


Figura 4 – Exames de Medicina Nuclear; **a)** Cintigrama ósseo, ao diagnóstico, com 5 anos; **b)** Skeletal Burden Score (SBS), calculado através da figura a), com score de 31.6%; **c)** Imagens Maximum Intensity Projection (MIP) de PET/CT com $Na^{18}F$ FJF, com incidências anterior, posterior e anterolateral esquerda, com envolvimento da bacia e membros inferiores.

À data da primeira observação na ULS Coimbra, tendo sido referenciado pela fisiatra do seu hospital aos 12 de idade, apresentava dor pélvica bilateral, mais acentuada à esquerda, com evidente claudicação e sinal de *Trendelenburg* positivo. Referia, ainda, cansaço fácil com deambulação. Ao exame físico foi ainda detetada uma mancha hiperpigmentada, de dimensões reduzidas (1,5cm por 0,3cm) e bordos lisos. O estadio de Tanner era de P3.

Revistos todos os dados clínicos e imagiológicos prévios e tendo em conta as queixas do paciente, foi iniciado o processo de estadiamento da doença, seguindo as *guidelines* mais recentes (10).

Com base na CO prévia – Figura 5a e Anexo III – foi utilizado o algoritmo diagnóstico referente ao envolvimento esquelético poliostótico, sem necessidade de avaliação craniofacial. Neste sentido, 10 anos após realização da cintigrafia diagnóstica, foi realizada PET/CT com Na^[18F]F, para avaliação da progressão das lesões esqueléticas do paciente – Figura 5c e Anexo IV. Foram observadas múltiplas lesões escleróticas intra-medulares de textura homogénea e com intensa hipercaptação do radiofármaco em ambos os membros inferiores, já conhecidas, assim como envolvimento pélvico e dos pequenos ossos dos pés, não evidente na CO, mas sem acometimento da coluna vertebral ou CF. A técnica também possibilitou o cálculo do volume ósseo envolvido e do volume total do esqueleto, estabelecendo a fração de esqueleto afetado em 16%. Apesar das semelhanças em termos de princípio deste método com o SBS, o valor calculado é muito distinto (16% vs. 31.6%). Esta discrepância será discutida no segmento 6.2.

Foi realizado estudo endocrinológico, que incluiu avaliação de quatro grandes eixos: avaliação de excesso produção de hormona de crescimento, envolvimento supra-renal, tireoideu e gonadal. Neste sentido, foi efetuada a revisão das curvas de crescimento e avaliação da idade óssea, para além do metabolismo do fósforo e do cálcio, doseamento de hormona de crescimento, prolactina, hormonas tiroideias e sexuais, tal como realização de ecografias tiroideia e testicular a par de estudo analítico.

A avaliação analítica revelou um défice de vitamina D e valor diminuído de TSH, sem outras alterações. A ecografia cervical não demonstrou alterações, enquanto a escrotal evidenciou microlitíase testicular, associada a duas estruturas de natureza quística de 3.5 milímetros de maior diâmetro. Não foram identificadas alterações extra-esqueléticas que apontem para critério de SMA, mantendo-se o diagnóstico de DFP.

6. Discussão

6.1 Casuística

Os resultados obtidos são representativos da raridade deste grupo de patologias – no total, foram 55 casos identificados com o diagnóstico de DF, no entanto, apenas 12 destes apresentam patologia grave, ou seja, DFP ou SMA, a requerer seguimento multidisciplinar contínuo.

A idade de diagnóstico apresenta uma mediana de 7.5 anos, comparável a outras casuísticas. No entanto, não deixa de ser relevante verificar um amplo intervalo com diagnóstico de DF entre os 5 dias de vida e os 31 anos, razão pela qual deve ser um diagnóstico a considerar, não apenas em idade pediátrica (21,22).

Relativamente à sintomatologia inaugural, as fraturas e anomalias craniofaciais representam 50% dos casos. No entanto, as apresentações atípicas, nomeadamente manifestações endocrinológicas, acabam por representar uma percentagem significativa de doentes.

A localização das lesões esqueléticas foi coerente com a incidência esperada, com maior distribuição a nível dos membros inferiores e craniofacial. Já a lateralidade das lesões parece ser influenciada por um viés amostral, não havendo qualquer referência na literatura relativa a uma predileção pelo hemisfério direito ou bilateralidade.

Apesar da percentagem de doentes com fraturas ser igual à percentagem de cirurgias (58,3%), é essencial notar que nem todas as fraturas requerem tratamento cirúrgico, nem todas estas cirurgias foram realizadas por fraturas – um dos casos apresentava fratura da grelha costal, não necessitando de cirurgia, enquanto outro, com envolvimento craniofacial, requereu cirurgia – Anexo II.

Em termos de exames complementares de diagnóstico, apenas 83.3% dos casos identificados realizaram cintigrafia óssea. A PET/CT Na^[18F]F foi realizada num único caso, fazendo parte dum projeto piloto de uso desta técnica com o fim de monitorizar a atividade desta patologia. Já a biópsia, realizada em 58,3% dos casos para estudo anátomo-patológico, foi sempre realizada aquando da realização de cirurgia, apesar de não ter sido encaminhado material para estudo genético. De recordar que este não é essencial, sobretudo não havendo dúvidas diagnósticas. De notar, apenas 50% e 41,6% realizaram o estudo endocrinológico complementar por ecografia tiroideia e testicular/pélvica, respetivamente.

No caso de alterações ao longo da evolução da patologia, é importante relembrar que apenas perto de metade dos doentes fizeram o estudo endocrinológico completo, pelo que os valores obtidos relativos a alterações endocrinológicas podem estar subestimados.

Em termos analíticos, o défice de vitamina D representa a alteração mais notória, no entanto, menos importante, sendo compatível com valores da população portuguesa. A alteração de parâmetros associados ao metabolismo ósseo, nomeadamente, aumento da fosfatase alcalina (FA), é também notória, tal como a diminuição dos níveis de fosfato são coerentes com o observado na literatura, nos casos de patologia mais grave. No entanto, alguns parâmetros, como o GH/IGF1 não foram avaliados em todos os casos, pelo que estes valores podem não ser representativos da amostra apresentada. A avaliação de outros parâmetros, como a concentração de propeptídeo amino-terminal do procolagénio tipo 1 (P1NP) ou piridinolina, associadas a formação e reabsorção óssea, respetivamente, referidos na literatura como indicadores do metabolismo ósseo e correlacionáveis com a atividade da doença seria também relevante neste estudo.

A análise casuística permitiu também aferir quais as especialidades mais envolvidas no estudo deste grupo de patologias, localmente. A nível pediátrico, o médico de referência para coordenação dos cuidados é da consulta de Endocrinologia Pediátrica, semelhante ao modelo utilizado nos Países Baixos. Na patologia de adultos, o seguimento é feito pela Reumatologia, a par do modelo francês. Nos casos com envolvimento craniofacial major, a Cirurgia Maxilofacial e/ou Neurocirurgia têm um papel central. Este seguimento deve ser baseado nas queixas principais do doente e na capacidade das equipas, sendo o mais importante o diálogo multidisciplinar e conhecimento das possíveis manifestações multisistémicas.

A principal limitação deste estudo é o reduzido valor amostral ($n=12$), embora significativo, tendo em conta a população portuguesa e raridade da patologia, sendo proporcional a outras casuísticas existentes (21–23). Em alguns casos, a caracterização analítica e imagiológica estava parcialmente incompleta, demonstrando em si a importância desta casuística e reforçando a necessidade de estruturação e orientação diagnóstica complementar sistemática em todos os casos identificados.

6.2 Caso Clínico

A abordagem multidisciplinar e multisistêmica, segundo as mais atuais *guidelines*, permitiu a realização de investigação etiológica e de estadiamento adicional, de forma a excluir patologia endocrinológica ativa, algo que não teria sido feito previamente. Esta avaliação holística facilita a abrangência diagnóstica das distintas áreas, facilitando assim o protocolo de investigação complexo, inerente às possíveis apresentações da patologia.

Neste caso, a realização da PET/CT Na^[18F]F permitiu a identificação de várias lesões que não haviam sido anteriormente identificadas através da CO diagnóstica – Anexo III. Contudo, é impossível determinar se estas lesões traduzem progressão da doença ou se são simplesmente lesões não identificadas na CO prévia pela sua menor resolução espacial e natureza planar, por oposição à superior resolução e imagem tridimensional da PET/CT – Figura 4 e Anexo IV.

De notar também que, apesar do SBS, calculado no momento do diagnóstico, indicar um envolvimento esquelético de 31.6%, a fração de osso afetado, determinada pela PET/CT Na^[18F]F, foi de 16%, significativamente inferior ao inicialmente calculado. Pensamos que esta discrepância possa ser atribuída às diferenças entre técnicas de imagem e métodos de quantificação realizados. Além disso, o intervalo de 10 anos entre exames, abrangendo o início da puberdade e o conseqüente aumento do volume esquelético, contribuiu possivelmente para a redução proporcional do volume da doença. Por este motivo, os valores obtidos pelo SBS e pela PET/CT Na^[18F]F não são diretamente comparáveis neste caso, mesmo que, teoricamente, ambos visem quantificar a mesma grandeza (23,24).

Apesar de no momento de investigação não haver atingimento hormonal, é necessária a manutenção da vigilância, quer pela alteração de valores *borderline* de TSH, podendo estar potencialmente associados a patologia tiroideia em formação, associado ou não ao quadro da DF, quer pela imaturidade óssea, que prevê possível evolução da patologia a curto/médio prazo. As alterações na ecografia escrotal requerem também vigilância.

6.3 Desafio de Seguimento Multidisciplinar

O objetivo principal da equipa multidisciplinar deverá ser a otimização da função e diminuição da morbilidade no que toca a dor óssea, deformidades e fraturas, no ponto de vista da displasia fibrosa. Nos doentes com DF/SMA, devemos incluir a normalização endocrinológica nestes objetivos. No caso envolvimento craniofacial, a componente estética afeta também a morbilidade do doente.

A patologia surge principalmente em crianças e jovens adultos, podendo, no entanto, ser difícil de estabelecer um diagnóstico, devido à sua raridade, características sintomáticas e imagiológicas relativamente genéricas, favorecendo o diagnóstico diferencial com outras patologias. Por este motivo, é essencial o reconhecimento desta patologia e correta referenciação para a EMDO, quando o envolvimento e gravidade das manifestações assim o requer. Neste sentido, foi adaptado um algoritmo – Anexo V – para avaliação da DF/SMA. De notar que neste algoritmo, a definição “DF significativa” refere-se à abrangência de área afetada e especificidade de áreas afetadas, como é o caso do envolvimento CF, da coluna vertebral e femoral proximal. Da mesma forma, foi adaptado um esquema de vigilância – Anexo VI – dos que devem ser os standards preconizados para seguimento. De notar que estes algoritmos são apenas uma das alternativas propostas por diferentes entidades internacionais.

No total, foram 75.0% os casos identificados como requerendo otimização dos cuidados de seguimento, para correta e completa avaliação – Tabela 2.

Alguns casos identificados requerem apenas uma revisão *minor*, como a avaliação do TRP, no entanto, foram identificados 6 casos nos quais é necessário uma revisão de seguimento mais significativa. Os casos #1, #7-9, #11-12, pela extensão de doença, perda de seguimento ou avaliação significativas em falta, compõe o grupo proposto para ser discutido em reunião de EMDO. Alguns destes casos foram identificados através da realização desta casuística, pelo que nunca foram avaliados pela equipa, como é o caso do #11 e #12.

#	Sexo	Idade Diagnóstico (anos)	Idade Última Consulta (anos)	Diagnóstico	Otimização	Reavaliar Reunião EMDO
1	M	2	9	DF	Repetir Cintigrafia (última com 4 anos); Av. TRP; Eco Testicular	X
2	F	6	9	DF	Av. TRP; Ecografias	
3	F	6	10	DF	Av. TRP; Ecografias	
4	M	5	12	DF	Otimizado	
5	M	9	13	DF	Av. TRP; Ecografias	
6	M	14	17	DF	Av. TRP	
7	F	5	18	DF	Av. Endocrinológica; Av. TRP; Ecografias	X
8	M	4	19	DF	Cintigrafia/PETCT; Revisão estenose ótica; Av. TRP; Ecografias	X
9	M	3	15	SMA	Av. CF completa	X
10	F	5	24	SMA	Av. TRP	
11	F	0,01	23	SMA	Cintigrafia/PET CT; Av. geral	X
12	M	31	38	SMA	Av. TRP; Av. geral	X

Tabela 2 – Proposta de Orientação Terapêutica; Av – avaliação.

Usando como exemplo o caso #8, o jovem nunca realizou CO ou outros exames de imagem nuclear, apesar de ter distribuição extensa de lesões, com envolvimento CF significativo, a condicionar estenose das vias óticas, por faltas consecutivas às consultas quer a nível pediátrico, quer após a transição para o seguimento de adultos.

No caso #9, aquando do aplicação do seguimento proposto, foi objetivada evolução CF, pelo que, ao momento de elaboração desta dissertação, encontra-se em falta a avaliação CF completa.

Já o caso #4 encontra-se com o seguimento otimizado, isto por ter sido o primeiro a ser observado “do início ao fim”, no desenvolver deste projeto.

Ainda assim, apesar de não ter sido incluído nos planos de otimização referidos, a avaliação sistemática da dor (e QoL), algo pertinente de incluir em quase todos os casos, fica ainda por efetivar. Uma limitação deste estudo foi a dificuldade em objetivar quais os casos em que estas avaliações foram feitas, em que circunstâncias, qual a evolução e que registos foram realizados.

Como comentário geral, há benefício em definir a forma como deve ser realizada e registada a aplicação sistemática de escalas da dor, como a *Brief Pain Inventory* (BPI) – Anexo VII – em doentes com DF, algo importante para ponderar início de medicação e monitorização consequente. O preenchimento destes questionários, deverá, em teoria, ser feito a cada 6 meses, o que dificulta a realização dos mesmo em ambiente de consulta hospitalar, com tempo limitado. Desta forma, uma alternativa passa pela

disponibilização em formato digital, devendo o doente trazer o mesmo preenchido na consulta posterior. Em alternativa, num futuro breve, a adesão e participação nas bases de dados *European Registries for Rare Bone and Mineral Conditions (EuRR-Bone)* – Anexo VIII – poderá permitir o preenchimento dos mesmos através da plataforma, à qual o doente também terá acesso.

O atingimento de estruturas nobres, no maciço facial, está associado a distúrbios visuais, auditivos, obstrução nasal, entre outros, pelo que o exame neurológico dirigido e avaliação pela Otorrinolaringologia e Oftalmologia é essencial no processo de diagnóstico e de seguimento destes doentes. A avaliação por Cirurgia Maxilofacial e Ortodontia tem também um papel fulcral, por potenciais alterações nas peças dentárias e, de forma consequente, na oclusão dentária. Pode ainda ser necessária avaliação por Neurocirurgia. O envolvimento esquelético craniofacial torna mais provável existirem alterações hipofisárias enquadráveis em SMA, sendo imperativo esta avaliação prospetiva. Por estes motivos, a avaliação de doentes com envolvimento craniofacial deve seguir a *guideline* específica (7,10).

A terapêutica dirigida à patologia tem sido alvo de investigação, especialmente com medicação modificadora do metabolismo ósseo, nomeadamente com Bifosfonatos e Denosumab. Outros agentes têm sido estudados (Calcitonina e Tocilizumab), mas sem benefício clínico evidente. Ainda assim, a vasta maioria do conhecimento na área baseia-se em séries de casos ou *case reports* individuais, sendo os ensaios clínicos randomizados uma raridade.

O uso de terapêuticas alternativas, como acupuntura, poderá ter lugar no tratamento da dor associada à displasia fibrosa, principalmente em casos refratários à terapêutica farmacológica e cirúrgica (11).

Sendo o desenvolvimento de novas lesões ósseas causado por defeitos nos processos que envolvem os osteoblastos e osteoclastos, os mecanismos entre os envolvidos tais como *Acid Sensing Ion Channels* ou *Glial Cell Derived Neurotrophic Growth Factors* estão a ser estudados, com a premissa de que, compreendendo o mecanismo gerador da dor, por interação recetor-ligando ou por mecanismo inflamatório, permita o desenvolvimento de moléculas que atuem de forma a diminuir a dor na DF (11).

No âmbito da medicina nuclear, a CO destaca-se como a principal técnica para determinar a extensão do comprometimento ósseo. Apresenta vantagens significativas, como baixo custo, ampla disponibilidade e capacidade de avaliação de todo o esqueleto numa única aquisição, tendo como desvantagens o facto de ser uma técnica planar, inadequada para a análise de estruturas tridimensionais como o esqueleto, para além

de reduzida qualidade de imagem – Figura 4a – impossibilitando a quantificação da intensidade de captação do radiofármaco, para além de um extenso período de biodistribuição após a administração do radiofármaco (> 2 horas). A quantificação do envolvimento ósseo em CO é realizada através do cálculo do SBS – a soma da percentagem do volume ósseo envolvido pela doença por segmento (num total de 11 segmentos) – ponderada pela representação média de cada segmento no esqueleto adulto. É fundamental destacar que a CO só afere a extensão da doença, de modo semi-quantitativo, sendo incapaz de quantificar o seu grau de atividade, como evidenciado pela estabilidade do SBS ao longo do curso natural da doença e independência face a intervenções farmacológicas que modifiquem o metabolismo ósseo (24).

Perante estas limitações, têm-se explorado alternativas como a PET/CT Na¹⁸F]F, técnica tomográfica, tridimensional, que pela sua superior qualidade de imagem possibilita a quantificação da captação do radiofármaco e, por consequência, a atividade da doença. A integração da CT aumenta a sensibilidade e a especificidade da técnica e melhora também o cálculo da extensão da doença. Para além da atividade, a PET/CT Na¹⁸F]F permite também quantificar o volume de modo absoluto. O produto do volume da doença pela sua atividade média, representada pelo valor de captação padrão (SUV), resulta no *Total Lesion Fluoride Uptake* (TLF), um parâmetro que combina volume e atividade da doença, criando uma ferramenta que pode ser usada para comparar diferentes fases da patologia no mesmo doente, assim como diferentes doentes entre si.

A capacidade única da PET/CT Na¹⁸F]F de quantificar a atividade da doença tem motivado a sua integração como marcador de resposta terapêutica e potencial *endpoint* em vários ensaios clínicos (19,23,25).

Pela inovação e relevância apresentadas, foi realizado um teste piloto no Serviço de Medicina Nuclear do CHUC, tendo sido efetuada a primeira PET/CT Na¹⁸F]F com o propósito de estudo desta patologia em Janeiro de 2023 – Caso #4 e Figura 4c. Os resultados iniciais confirmam a sua exequibilidade no nosso centro hospitalar. Foram obtidas imagens que permitiram avaliar a extensão e atividade da patologia. No entanto, a reduzida acessibilidade do radiofármaco, equipamento e o seu custo limitam a sua utilização na prática clínica. Tal como discutido previamente, esta técnica apresenta maior acuidade na identificação das lesões ósseas, aspeto muito útil no momento do diagnóstico, mas a sua principal mais valia prende-se com a sua capacidade de caracterização da atividade da doença e potencial papel futuro na monitorização da eficácia terapêutica. Em teoria, permitiria limitar os períodos de seguimento ativo da doença, a partir do momento em que não existisse atividade das lesões.

Avanços técnicos nas câmaras cintigráficas, utilizadas em CO, prometem estudos SPECT/CT de alta qualidade com capacidade de quantificação absoluta em breve. Este desenvolvimento poderia combinar as vantagens da CO, como baixo custo e fácil acesso, com a precisão quantitativa da PET/CT. O presente trabalho pretende servir de base para um futuro estudo de não-inferioridade, que permita comparar a técnica SPECT/CT à CO e estabelecer a sua capacidade quantitativa, evitando o custo limitativo associado à PET/CT (25–29).

A criação de registos internacionais tem permitido a recolha grande quantidade de informação, especialmente dados de evolução sintomática, reportados pelos próprios pacientes. Neste sentido, organizações internacionais tem trabalhado em prol da criação e manutenção de registos, especialmente para doenças raras, como é o caso da DF/SMA, através do projeto EuRR-Bone. Pela sua relevância, a presente dissertação serve também como base para o planeamento e desenvolvimento de um projeto que pretende a participação da equipa e hospitais associados no registo europeu, tendo o mesmo já sido submetido ao comité de ética. A par do fluxograma adaptado de fontes internacionais – Anexo V – a utilização da plataforma EuRR-Bone – Anexo VIII – permitirá aos clínicos da EMDO a sistematização da avaliação diagnóstica, estadiamento, avaliação do impacto da doença na QoL e, conseqüentemente, um seguimento adequado, baseado nas guidelines internacionais para esta patologia, por parte duma equipa multidisciplinar.

Igualmente essenciais na proteção e centrais na criação de comunidades de doentes são as associações dedicadas a patologias raras, como é o caso da Associação Nacional de Displasias Ósseas (ANDO), que permite o acesso a informação mais fidedigna, tanto para clínicos como para doentes e cuidadores. Permite também conhecer indivíduos que padecem da mesma condição, de especial importância para a QoL e aceitação positiva da patologia.

7. Considerações Finais

A relevância científica da presente dissertação prende-se com a realização da casuística, com identificação, revisão e caracterização dos indivíduos com DFP/SMA seguidos na ULS Coimbra onde existe uma das equipas multidisciplinares de referência a nível nacional para as displasias ósseas. Esta casuística permitiu, para esta patologia complexa, uma melhor compreensão das necessidades na abordagem diagnóstica, assim como a identificação de potenciais dificuldades ou lacunas, permitindo desta forma, a otimização dos cuidados prestados.

A médio prazo, a revisão destes casos poderá ser de elevada relevância, na potencialidade de inclusão destes doentes em iniciativas internacionais, desde o registo europeu, ensaio clínicos ou, até mesmo, na aplicação de novas terapias a serem desenvolvidas.

A Na¹⁸F-PET/CT revelou ser um exame promissor, quer para o diagnóstico, quer para o seguimento das manifestações esqueléticas desta patologia, pelas suas características diferenciadoras, como a maior resolução e capacidade quantitativa, no entanto, a sua utilização mantêm-se limitada pela sua reduzida acessibilidade.

No geral, esta iniciativa permitiu também o desenvolvimento da EMDO, a nível do seguimento destes doentes nas variadas consultas e definição de papéis dentro da mesma equipa, para além da introdução de uma nova abordagem técnica a nível da Medicina Nuclear.

No entanto, a relevância deste trabalho, a nível pessoal é muito mais ampla – o contacto com uma patologia rara e complexa, em termos de manifestações e seguimento; a abordagem multidisciplinar, tendo como ponto de partida a análise da especialidade e a sua conexão com as restantes disciplinas; o seguimento “do início ao fim” e o acesso a informação pormenorizada de vários casos; o contacto com especialista da área, a nível internacional – quer no seu teor académico e profissional, quer a nível de desenvolvimento de capacidades não técnicas.

O futuro passa, na minha opinião, pela revisão casuística periódica, de forma a sistematizar o seguimento de todos os doentes, permitindo assim a participação da ULS Coimbra nos registos europeus EuRR-Bone, uma mais valia quer para os doentes, quer para os clínicos, a nível nacional e internacional. O desenvolvimento de projetos a nível da imagiologia poderá também mudar o paradigma daquilo que é o seguimento deste grupo de patologias, nomeadamente através do uso da Na¹⁸F-PET/CT ou SPECT/CT.

8. Agradecimentos

Aos meus orientadores, Prof. Dr. Sérgio Sousa e Dr. Rodolfo Silva, pelo incentivo à pesquisa, à inovação e sobretudo pelo apoio incansável.

Ao Prof. Dr. Armando Malcata, Dra. Ana Margarida Ferreira, Dra. Sandra Santos, Dra. Cristina Alves, Dra. Ana Lai e restantes membros e colaboradores da EMDO.

À Associação Nacional de Displasias Ósseas, em especial à Dra. Inês Alves e à Prof. Dra. Carolina Lemos, pela introdução à área das displasias ósseas, pelas oportunidades, pela partilha de conhecimento, experiências e amizade. Sem a Bolsa ANDO e estágio correspondente em Leiden, a realização desta dissertação não teria sido possível.

Aos meus mestres e professores, que fomentaram o gosto pelas ciências e pela arte da medicina.

Aos meus amigos, Joana, Marta, David, Alcinda, Francisco, Rita e Ivo, pelo vosso apoio durante esta longa caminhada.

À Laura, pela motivação, carinho e companhia.

Aos meus pais, Cátia e Bruno e à minha avó, Gabriela, por tudo.

9. Bibliografia

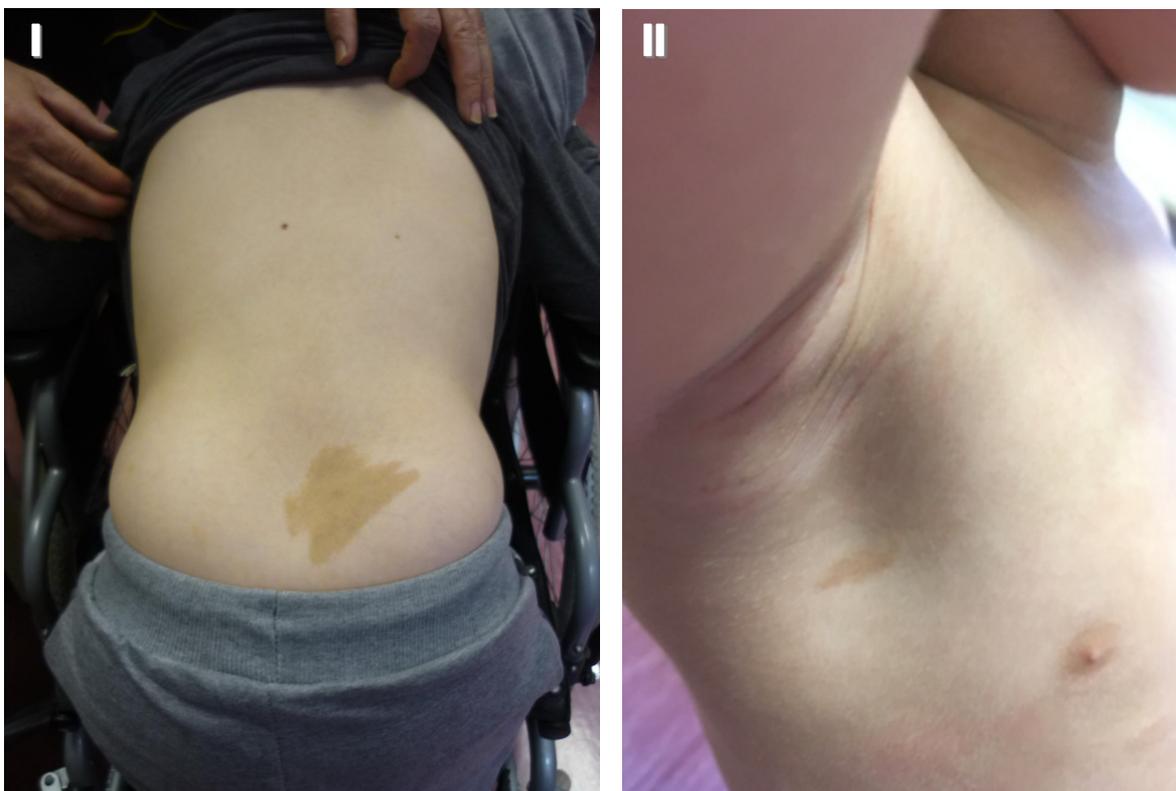
1. Spencer T, Pan KS, Collins MT, Boyce AM. The Clinical Spectrum of McCune-Albright Syndrome and Its Management. *Horm Res Paediatr.* 2019;92(6):347–56.
2. Lumbroso S, Paris F, Sultan C. McCune-Albright syndrome: molecular genetics. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15 Suppl 3:875–82.
3. Weinstein LS, Shenker A, Gejman P V, Merino MJ, Friedman E, Spiegel AM. Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. *N Engl J Med.* 1991 Dec 12;325(24):1688–95.
4. Boyce AM, Collins MT. Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome: A Rare, Mosaic Disease of G α s Activation. *Endocr Rev.* 2020 Apr 1;41(2):345–70.
5. ALBRIGHT F, BUTLER AM, HAMPTON AO, SMITH P. Syndrome Characterized by Osteitis Fibrosa Disseminata, Areas of Pigmentation and Endocrine Dysfunction, with Precocious Puberty in Females. *New England Journal of Medicine.* 1937 Apr 29;216(17):727–46.
6. Riddle ND, Bui MM. Fibrous Dysplasia. *Arch Pathol Lab Med.* 2013 Jan 1;137(1):134–8.
7. Szymczuk V, Florenzano P, de Castro L, et al. Gene Reviews. 2024 [cited 2024 Mar 22]. Fibrous Dysplasia / McCune-Albright Syndrome. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK274564/>
8. Chapurlat RD, Orcel P. Fibrous dysplasia of bone and McCune–Albright syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008 Mar;22(1):55–69.
9. Robinson C, Collins MT, Boyce AM. Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome: Clinical and Translational Perspectives. Vol. 14, *Current Osteoporosis Reports.* Current Medicine Group LLC 1; 2016. p. 178–86.
10. Javaid MK, Boyce A, Appelman-Dijkstra N, Ong J, Defabianis P, Offiah A, et al. Best practice management guidelines for fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome: A consensus statement from the FD/MAS international consortium. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Jun 13;14(1).
11. Tucker-Bartley A, Selen DJ, Golden E, van Gool R, Ebb D, Mannstadt M, et al. Pharmacological Interventions Targeting Pain in Fibrous Dysplasia/McCune–Albright Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2023 Jan 29;24(3):2550.
12. Leet AI, Chebli C, Kushner H, Chen CC, Kelly MH, Brillante BA, et al. Fracture incidence in polyostotic fibrous dysplasia and the McCune-Albright syndrome. *J Bone Miner Res.* 2004 Apr;19(4):571–7.
13. Burke A, Collins M, Boyce A. Fibrous dysplasia of bone: craniofacial and dental implications. *Oral Dis.* 2017 Sep;23(6):697–708.

14. Nicolaides NC, Kontou M, Vasilakis IA, Binou M, Lykopoulou E, Kanaka-Gantenbein C. McCune–Albright Syndrome: A Case Report and Review of Literature. *Int J Mol Sci*. 2023 May 9;24(10):8464.
15. Adrien M, Nadège B, William K. Mazabraud's Syndrome. *J Belg Soc Radiol*. 2022;106(1):71.
16. Yabut SM, Kenan S, Sissons HA, Lewis MM. Malignant transformation of fibrous dysplasia. A case report and review of the literature. *Clin Orthop Relat Res*. 1988 Mar;(228):281–9.
17. Kushchayeva YS, Kushchayev S V., Glushko TY, Tella SH, Teytelboym OM, Collins MT, et al. Fibrous dysplasia for radiologists: beyond ground glass bone matrix. Vol. 9, *Insights into Imaging*. Springer Verlag; 2018. p. 1035–56.
18. Anderson S. Café au Lait Macules and Associated Genetic Syndromes. *Journal of Pediatric Health Care*. 2020 Jan;34(1):71–81.
19. Van Der Bruggen W, Vriens D, Meier ME, Smit F, Winter EM, De Geus-Oei LF, et al. Denosumab Reduces Lesional Fluoride Skeletal Burden on Na[18F]F PET-CT in Patients with Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2021 Aug 1;106(8):E2980–94.
20. de Castro LF, Michel Z, Pan K, Taylor J, Szymczuk V, Paravastu S, et al. Safety and Efficacy of Denosumab for Fibrous Dysplasia of Bone. *New England Journal of Medicine*. 2023 Feb 23;388(8):766–8.
21. Zhai X, Duan L, Yao Y, Xing B, Deng K, Wang L, et al. Clinical Characteristics and Management of Patients With McCune-Albright Syndrome With GH Excess and Precocious Puberty: A Case Series and Literature Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Oct 29;12.
22. Thomsen MD, Rejnmark L. Clinical and radiological observations in a case series of 26 patients with fibrous dysplasia. *Calcif Tissue Int*. 2014;94(4):384–95.
23. van der Bruggen W, Hagelstein-Rotman M, de Geus-Oei LF, Smit F, Dijkstra PDS, Appelman-Dijkstra NM, et al. Quantifying skeletal burden in fibrous dysplasia using sodium fluoride PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020 Jun 1;47(6):1527–37.
24. Collins MT, Kushner H, Reynolds JC, Chebli C, Kelly MH, Gupta A, et al. An instrument to measure skeletal burden and predict functional outcome in fibrous dysplasia of bone. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2005 Feb;20(2):219–26.
25. Papadakis GZ, Manikis GC, Karantanas AH, Florenzano P, Bagci U, Marias K, et al. 18F-NaF PET/CT IMAGING IN FIBROUS DYSPLASIA OF BONE. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2019 Sep 1;34(9):1619–31.

26. Jreige M, Hall N, Becce F, Aubry-Rozier B, Gonzalez Rodriguez E, Schaefer N, et al. A novel approach for fibrous dysplasia assessment using combined planar and quantitative SPECT/CT analysis of Tc-99m-diphosphonate bone scan in correlation with biological bone turnover markers of disease activity. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Nov 25;9.
27. Wei WJ, Sun ZK, Shen CT, Zhang XY, Tang J, Song HJ, et al. Value of 99m Tc-MDP SPECT/CT and 18 F-FDG PET/CT scanning in the evaluation of malignantly transformed fibrous dysplasia [Internet]. Vol. 7, *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2017. Available from: www.ajnmml.us/ISSN:2160-8407/ajnmml0056575
28. Collins MT, Kushner H, Reynolds JC, Chebli C, Kelly MH, Gupta A, et al. An instrument to measure skeletal burden and predict functional outcome in fibrous dysplasia of bone. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2005 Feb;20(2):219–26.
29. Zhang L, He Q, Li W, Zhang R. The value of 99mTc-methylene diphosphonate single photon emission computed tomography/computed tomography in diagnosis of fibrous dysplasia. *BMC Med Imaging*. 2017 Jul 24;17(1).

10. Anexos

I. Alterações Dermatológicas



Anexo I – Alterações dermatológicas; **I)** Mácula hiperpigmentada do tipo café com leite, com bordos irregulares; **II)** Mácula, de dimensões reduzidas, pouco característica.

As máculas hiperpigmentadas, do tipo café-com-leite, caracterizadas por bordos irregulares (do tipo *Coast of Maine*) que se desenvolvem ao longo das linhas de Blaschko e habitualmente respeitando a linha média corporal são típicas do SMA. No entanto, na prática clínica, muitas vezes são identificadas máculas, hiperpigmentadas, que podem confundir no diagnóstico, principalmente em doentes com DF, uma vez que o diagnóstico de SMA requer apenas a presença de lesões polioestóticas associadas a uma manifestação extra-esquelética, como é o caso destas alterações dermatológicas.

Por este motivo, apesar de no Tabela 1 serem identificados 8 casos com alterações dermatológicas, apenas 3 destas alterações representam máculas do tipo café com leite, típicas desta patologia, sendo os restantes achados incidentais, compreendidos como variantes do normal.

II. Tabela de Dados da Casuística DFP/SMA

#	Sexo	Idade		Diagnóstico	Sintomatologia Inaugural	Lateralidade	Localização	Biópsia	Fratura	Cirurgia	Alterações Endocrinológicas
		Diagnóstico (anos)	Última Consulta (anos)								
1	M	2	9	DF	Fratura	D	MI	S	S	S	N/A
2	F	6	9	DF	Fratura	B	Tórax	S	S	N	N/A
3	F	6	10	DF	Dor / Claudicação	D	MI	N	N	N	N/A
4	M	5	12	DF	Fratura	B	Bacia + MI	S	S	S	Quistos Testiculares
5	M	9	13	DF	Anomalia CF	D	CF + MS + Bacia + MI	N	N	N	N/A
6	M	14	17	DF	Incidentaloma	B	Bacia + MI	N	N	N	N/A
7	F	5	18	DF	Anomalia CF	B	CF + Bacia + MI	S	N	S	N/A
8	M	4	19	DF	Fratura	D	CF + MS + MI	S	S	S	N/A
9	M	3	15	SMA	Dor / Claudicação	B	CF + MS + Torax + Bacia + MI	S	S	S	CF, Hipertiroidismo (c/tiroidectomia)
10	F	5	24	SMA	Fratura	B	CF + MS + Tórax + Bacia + MI	N	S	S	CF, Nódulo Tiroideu, Quistos Ováricos, PPP
11	F	0,01	23	SMA	Máculas Café com Leite & Perdas Hemorrágicas Vaginais	B	MS + Coluna + MI	S	S	S	PPP, Quistos Ováricos Recorrentes, Alterações Extensas na Mobilidade
12	M	31	38	SMA	Anomalia CF	B	CF + Bacia + MI	N	N	N	Hiperparatiroidismo Secundário, Adenoma Hipofisário

Anexo II.i - Tabela de Dados da Casuística DFP/SMA; B- Bilateral; CF - Craniofaciais; D - Direito; DF - Displasia Fibrosa; MI - Membro Inferior; MS - Membro Superior; N - Não; N/A - Não aplicável; PPP - Puberdade Precoce Periférica; S - Sim; SMA - Síndrome de McCune-Albright.

#	Alterações Analíticas	HipoP / TRP	Complicações CF	Alterações Dermatológicas	Cintigrafia	Idade Última Cintigrafia (anos)	PET NaF	Eco tireoideia	Eco Testicular/Pélvica	Bifosfonatos	Estudo Genético
1	HipoVit D	N	N/A	S	S	4	N	S	N	N	N
2	HipoVit D	N	N/A	N	S	7	N	N	N	N	N
3	HipoVit D, PTH aumentada	N	N/A	S	S	7	N	N	N	N	N
4	Hipo TSH, HipoVitD, HiperLDH	S / Normal	N/A	S	S	12	S	S	S	N	N
5	HipoVit D	N	N	S	S	13	N	N	N	N	N
6	N	N	N/A	S	S	16	N	S	S	N	N
7	HipoVit D, Hiper GH, Hiper GGT	N	Deformação Mandibular Extensa	N	S	17	N	N	N	N	N
8	HipoP, HiperFA, HiperGGT, Hipovitaminose D	S / ?	Estenose Canal Ótico	N	N	N/A	N	N	N	S - Zolendronato	S - Mutações GNAS
9	HipoP, HipoVitD, HiperFA	S / Diminuído	N	S	S	15	N	S	S	S - Pamidronato	N
10	HiperFA, HipoTiroidismo, HiperGH, HiperGF1	N / ?	N	S	S	20	N	S	S	S - Pamidronato	N
11	HipoP, HiperFA, HiperParatiroidismo, HiperCalcemia, HiperCortisolémia, HiperGGT	S / Diminuído	N/A	S	N	N/A	N	S	S	S - Pamidronato	N
12	HipoP, HiperFA, HiperGH, HiperGF1	S / ?	Estenose Canal Ótico	N	S	37	N	N	N	S - Pamidronato	N

Anexo II.ii - Tabela de Dados da Casuística DFP/SMA; Vit D - Vitamina D; P - Fósforo; PTH - Paratormona; TSH - Hormona estimulante da tireoide; GH - Hormona de crescimento; FA - Fosfatase Alcalina; IGF1 - Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1; GGT - Gama glutamil transferase; N - Não; N/A - Não aplicável; PPP - Puberdade Precoce Periférica; S - Sim; TRP - Fração Tubular de Reabsorção de Fosfato.

III. Relatório Cintigrafia Óssea Diagnóstica - Caso Clínico #4

SERVIÇO DE MEDICINA NUCLEAR

Nome :
Nº Doente :
Data Exame :
Médico Assistente :
Exame: **Cintigrafia óssea**
Actividade: 165 MBq (administração ev. -)
Radiofármaco: Tc99m-Medronato (MDP)

Informação Clínica:

4 anos de idade. Suspeita de displasia fibrosa de ambos os fémures.

Relatório:

Foi realizado estudo de corpo inteiro, com incidência parcelar do tórax e pés, duas horas após administração do radiofármaco.

Foi observada imagem de hiperactividade, discretamente heterogénea e de intensidade moderada, com projecção medular femoral bilateral e maior expressão à esquerda, desde a região metafisária proximal até ao 1/3 distal da diáfise, traduzindo hiperfixação electiva do radiofármaco em relação com alterações estruturais documentadas por TC / RM.

Associam-se imagens de hipercaptção de características cintigráficas semelhantes envolvendo a região diafisária proximal e média de ambas as tíbias, com maior extensão à esquerda.

Não sendo específicos, estes achados cintigráficos suportam a hipótese colocada de processo de displasia fibrosa.

Ausência de imagens de hiperactividade inequivocamente patológicas noutras localizações do esqueleto.

Visualização de actividade fisiológica, intensa e simétrica, a nível das cartilagens de crescimento dos ossos longos, de acordo com o esperado para o grupo etário.

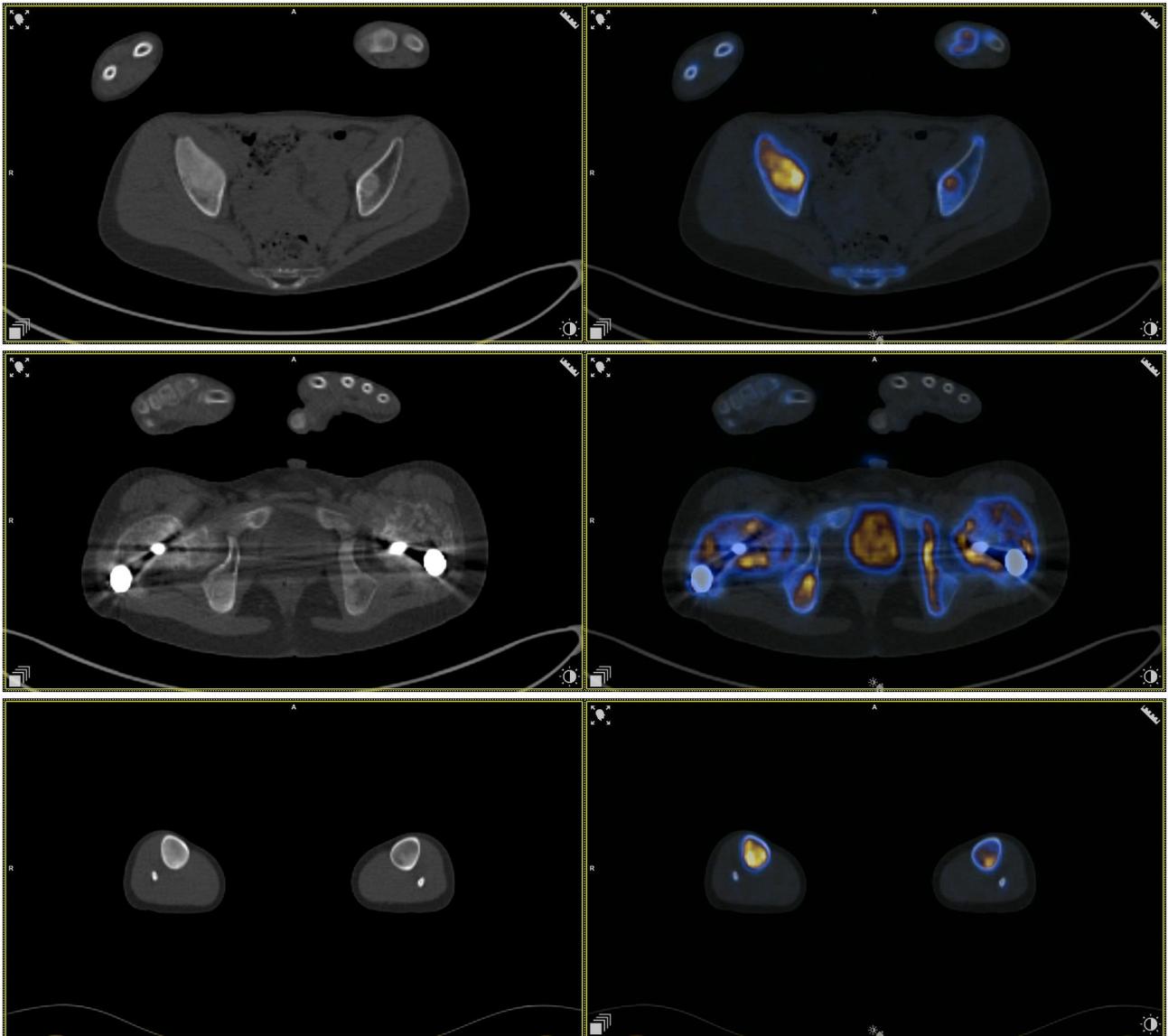
Visualização de rim único funcionante, à direita.

Conclusão:

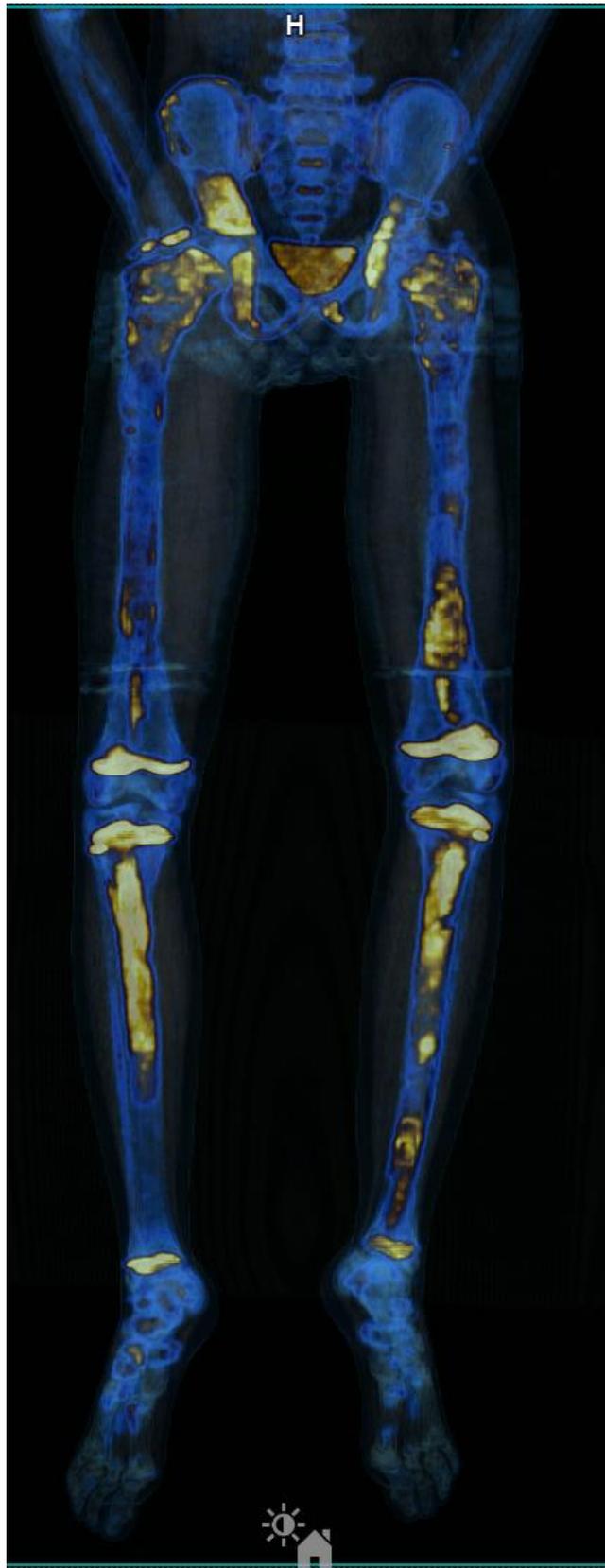
Para além de alterações estruturais conhecidas em sede femoral bilateral, definem-se achados semelhantes em sede diafisária tibial bilateralmente, compatível com processo de displasia fibrosa poliostótica.

Anexo III – Relatório da cintigrafia óssea diagnóstica, realizada aos 5 anos (Caso #4).

IV. Imagens Adicionais de Na¹⁸F-PET/CT – Caso Clínico #4

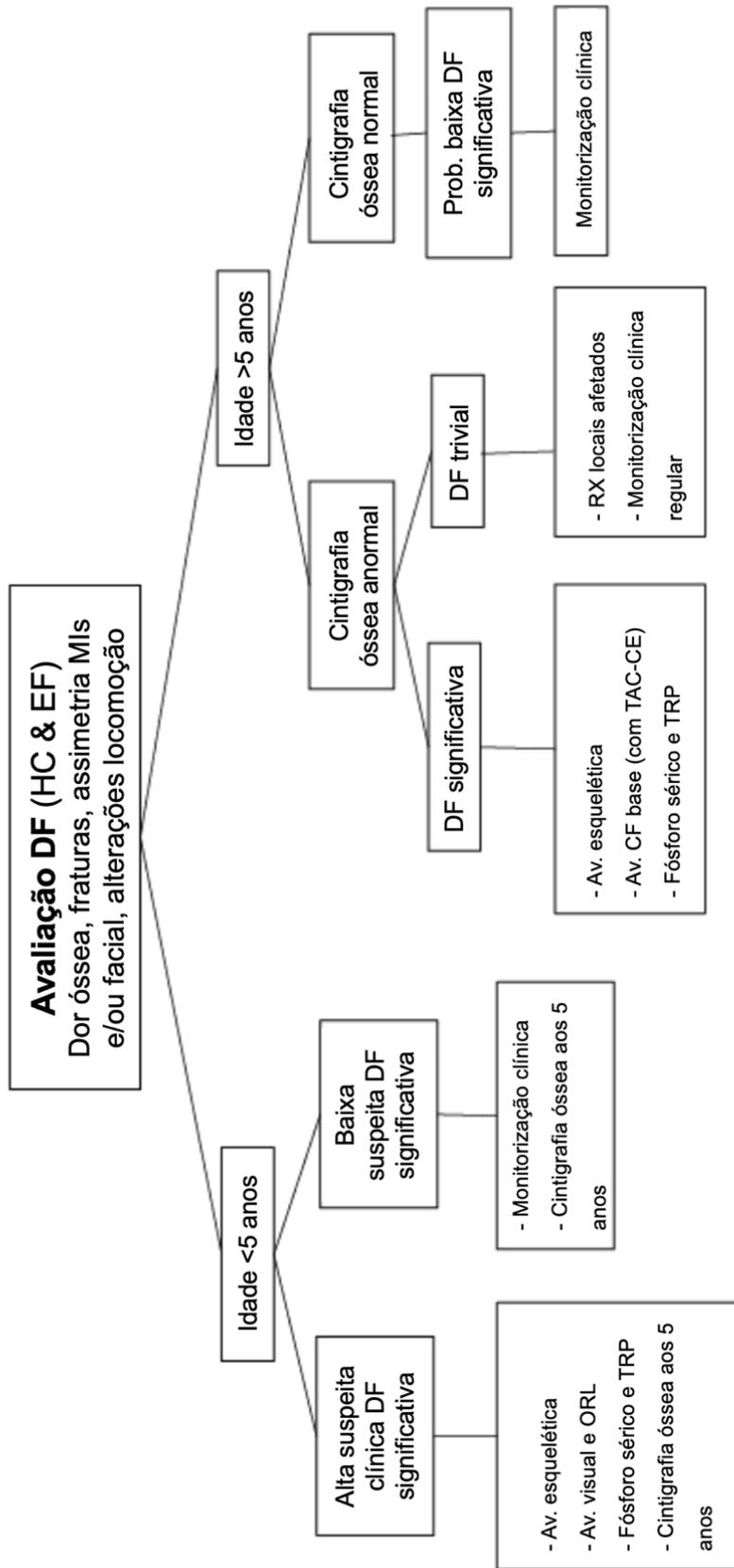


Anexo IV.i – Cortes transaxiais de imagens de fusão (CT + PET) da região pélvica e membros inferiores, identificando-se várias lesões osteodensas homogêneas e com hipercaptação de Na¹⁸F]F típicas de DF



Anexo IV.ii - Fusão de imagens tridimensionais MIP dos estudos CT e PET

V. Fluxograma para Avaliação Diagnóstica DF



Anexo V – Fluxograma para Avaliação Diagnóstica DF;
DF- Displasia Fibrosa; HC- História Clínica; MIs – Membros Inferiores; Av – Avaliação; CF – Craniofacial; Prob – Probabilidade.
Adaptado de Szymczuk et al, 2024.

VI. Esquema de Vigilância para DF/SMA

Sistema		Avaliação	Frequência
Músculo-esquelético		Monitorização para progressão de escoliose e outras alterações esqueléticas	Por rotina
		TAC Craniana	Cada 5 anos (menos se crianças, doença severa ou défices visual/auditivo por envolvimento ósseo)
		Radiografias/imagem para avaliação de sintomatologia nova ou em agravamento	Periodicamente
Endócrino	Puberdade (feminino)	Avaliação para crescimento acelerado & sinais de puberdade precoce	Cada visita
		Idade óssea	Cada 6 meses se avanço idade óssea ≥ 2 anos
	Puberdade (masculino)	Avaliação para crescimento acelerado & sinais de puberdade precoce	Cada visita
		Idade óssea	Cada 6 meses se avanço idade óssea ≥ 2 anos
		Exame físico testicular	Cada visita
		Ecografia testicular	Periodicamente
	Tiroide	Função tiroideia (TSH, T ₄ livre, T ₃)	Cada 4-6 meses em crianças <3 anos
			Anualmente em idades >3 anos durante infância, se alterações presentes
		Exame físico tiroideu	Periodicamente quando função anormal após tiroidectomia
	Supra-renal	Ecografia tiroideia	Periodicamente após tiroidectomia ou se alterações ecográficas prévias
		Sinais clínicos de hipercortisolismo	Cada visita, em crianças
			Sinais e sintomas de insuficiência supra-renal se história de Cushing
	Pituitário	Aceleração de crescimento ou excesso de HC	Cada visita
		Níveis IGF-1 sérico	Por rotina em jovens com envolvimento CF
		Sinais e sintomas de patologia vesicular quando tratamento com análogos da somatostatina	Periodicamente

Sistema	Avaliação	Frequência
Renal	Níveis de fósforo sérico e 1,25-di-hidroxitamina D	
Oftalmológico	Avaliação por Oftalmologista	Anualmente se envolvimento CF
ORL	Avaliação por ORL	
Gastrointestinal	Vigilância de hepatotoxicidade quando tratamento com <i>pegvisomant</i>	Periodicamente
Oncologia	Rastreio de cancro da mama	Anualmente, com início prévio à população em geral

Anexo VI - Esquema de Vigilância para DF/SMA; Adaptado de Szymczuk et al, 2024.

VII. Questionário de Dor BPI – *Brief Pain Inventory*

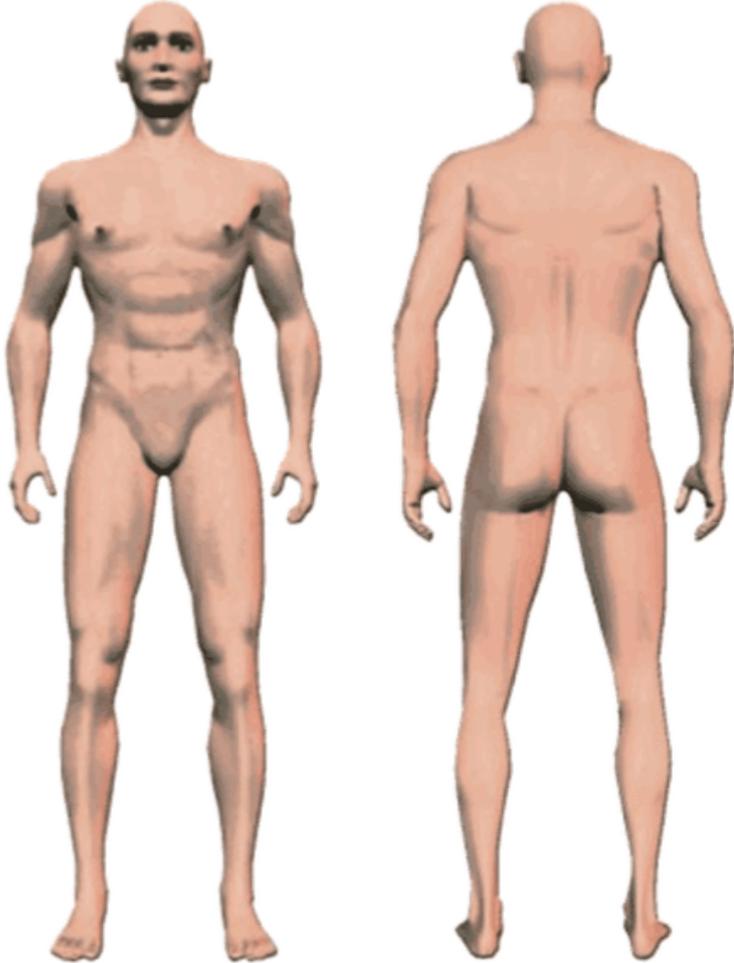
Inventário de dor curto (forma abreviada)

Data de avaliação ?

Ao longo da vida, a maior parte de nós teve dor de vez em quando (tais como dores de cabeça de pequena importância, entorses e dores de dentes). Teve alguma dor diferente destas dores comuns hoje?

No diagrama, sombreie as áreas onde você sente dor ?

Sombreie a área que dói mais ?



The form contains two 3D human figures, one facing forward and one facing backward, intended for marking pain locations. The figures are rendered in a realistic, anatomical style with visible musculature and skin texture.

Anexo VII.i - Questionário da Dor - Inventário de Dor Curto; retirado do website de EuRR-Bone (<https://eurreb.eu>).

Por favor, classifique a sua dor assinalando com um círculo o número que melhor descreve a sua dor no seu máximo nas últimas 24 horas.

0 Sem dor 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 A pior dor que se pode imaginar

Por favor, classifique a sua dor assinalando com um círculo o número que melhor descreve a sua dor no seu mínimo nas últimas 24 horas.

0 Sem dor 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 A pior dor que se pode imaginar

Por favor, classifique a sua dor assinalando com um círculo o número que melhor descreve a sua dor em média.

0 Sem dor 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 A pior dor que se pode imaginar

Por favor classifique a sua dor assinalando com um círculo o número que indica a intensidade da sua dor neste preciso momento.

0 Sem dor 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 A pior dor que se pode imaginar

Que tratamentos ou medicação está a fazer para a sua dor?

Nas últimas 24 horas, até que ponto é que os tratamentos e a medicação aliviaram a sua dor? Por favor, assinale com um círculo a percentagem que melhor demonstra o alívio que sentiu.

0% Nenhum alívio 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90%
 100% Alívio completo

Assinale com um círculo o número que descreve em que medida é que, durante as últimas 24 horas, a sua dor interferiu com a sua/seu:

A. Actividade geral 0 Não interferiu 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Interferiu completamente

B. Disposição 0 Não interferiu 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Interferiu completamente

C. Capacidade para andar a pé 0 Não interferiu 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Interferiu completamente

D. Trabalho normal (inclui tanto o trabalho doméstico como o trabalho fora de casa) 0 Não interferiu 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Interferiu completamente

E. Relações com outras pessoas 0 Não interferiu 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Interferiu completamente

F. Sono 0 Não interferiu 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Interferiu completamente

G. Prazer de viver 0 Não interferiu 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Interferiu completamente

Anexo VII.ii - Questionário da Dor - Inventário de Dor Curto; retirado do website de EuRR-Bone (<https://eurreb.eu>).

VIII. Plataforma EuRR-Bone



Condition Specific Module

FD/MAS



This module collects data on patients with the diagnosis of Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome (FD/MAS) and gathers baseline and longitudinal aspects such as disease components and treatment.

 eurreb.eu

Anexo VIII – Folheto informativo relativo ao módulo específico de DF/MAS dos registos EuRR-Bone

O Registo Europeu para Condições Ósseas Raras e de Mineralização (EuRR-Bone) é um registo para doenças ósseas, endócrinas e anomalias de mineralização. Consiste num esforço europeu que visa ajudar pacientes, profissionais de saúde e investigadores a participarem nos registos promovidos pelas redes europeias de referência, como a ERN BOND (Rede Europeia de Referência para Doenças Ósseas Raras) e a Endo-ERN (Rede Europeia de Referência para Condições Endócrinas Raras).

Estabelecer um Registo Europeu para condições ósseas e endócrinas raras mudará drasticamente a falta de dados sobre este grupo de patologias, permitindo a aquisição de dados abrangentes e de qualidade elevada. Os dados recolhidos serão utilizados para aprimorar o cuidado clínico e a investigação.

IX. Apresentações em Congressos

**2º CONGRESSO
ANDO**
29-30 ABRIL 2023
SETÚBAL

À DESCOBERTA DO
CONHECIMENTO E VIVÊNCIAS

CERTIFICADO DE PARTICIPAÇÃO

Diogo Pontes

Participou no 2º Congresso ANDO "À Descoberta do Conhecimento e Vivências", que se realizou no Instituto Politécnico de Setúbal a 29 e 30 de abril de 2023, onde conduziu na Sessão de Comunicações Orais Livres a apresentação "*Displasia Fibrosa — da Teoria à Prática*".
Este evento foi organizado pela ANDO Portugal, Associação Nacional de Displasias Ósseas.

3 maio 2023

Data



Inês Alves
Presidente da Direção
ANDO Portugal



Anexo IX-i – Apresentação sobre Displasia Fibrosa/Síndrome de McCune-Albright no 2º Congresso ANDO, Abril 2023, Setúbal.



4^{as}

Jornadas de Doenças Ósseas Raras

COIMBRA, 29 e 30 de junho de 2023

CERTIFICADO

Diogo Pontes

Apresentou a comunicação oral intitulada:

Polyostotic fibrous dysplasia and the role of NaF PET/CT – A case report

São autores:

Diogo Pontes, Margarida Freitas, Delfin Tavares, Rodolfo Silva, Inês Balacó, Alice Mirante, Sérgio Sousa

A Organização,

Prof. Doutor Sérgio Bernardo de Sousa

Organização / Organization

– Equipa Multidisciplinar de Doenças Ósseas Raras do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC)



– Associação de Saúde Infantil de Coimbra

Patrocínio científico



Secretariado

asic

associação de saúde infantil de coimbra

Anexo IX-ii – Apresentação sobre Recurso a Na¹⁸F-PET/CT e Displasia Fibrosa/Síndrome de McCune-Albright nas 4as Jornadas de Doenças Ósseas Raras, Junho 2023, Coimbra.



4^{as}

Jornadas de Doenças Ósseas Raras

COIMBRA, 29 e 30 de junho de 2023

CERTIFICADO

Diogo Pontes

Recebeu uma **Menção Honrosa** com o trabalho intitulado:

Polyostotic fibrous dysplasia and the role of NaF PET/CT – A case report

São autores:

Diogo Pontes, Margarida Freitas, Delfin Tavares, Rodolfo Silva, Inês Balacó, Alice Mirante, Sérgio Sousa

A Organização,

Prof. Doutor Sérgio Bernardo de Sousa

Organização / Organization

– Equipa Multidisciplinar de Doenças Ósseas Raras do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC)



– Associação de Saúde Infantil de Coimbra

Patrocínio científico



Secretariado

asic

ASSOCIAÇÃO DE SAÚDE INFANTIL DE COIMBRA

Anexo IX-iii – Menção Honrosa por apresentação sobre Recurso a Na¹⁸F-PET/CT e Displasia Fibrosa/Síndrome de McCune-Albright nas 4as Jornadas de Doenças Ósseas Raras, Junho 2023, Coimbra.

X. Certificado Bolsa ANDO



CERTIFICADO

ESTUDANTE SELECIONADO

Diogo Pontes Cerejo

A Bolsa ANDO é uma iniciativa promovida pela ANDO Portugal, Associação Nacional de Displasias Ósseas. A edição de 2022 inclui um estágio Internacional no Center for Bone Quality da Leiden University Medical Center, Países Baixos, entre os dias 24 de julho e 6 de agosto.

Assinatura:

Data:



XI. Aprovação da Comissão de Ética



SNS SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE



UNIDADE LOCAL DE SAÚDE COIMBRA

DC: Tomei conhecimento.

Dr.^a Cláudia Nazareth
Diretora Clínica e Vogal Executiva
C.H.U.C. - EPE
10-01-2024

Exmo(a) Senhor(a)

Dr.^a Cláudia Nazareth
Digm^a Diretora Clínica da ULS de
Coimbra, EPE

SUA REFERÊNCIA	SUA COMUNICAÇÃO DE	NOSSA REFERÊNCIA Nº: 490/CE PROC. Nº: OBS.SF.140-2022	DATA 08-01-2024
----------------	--------------------	---	--------------------

ASSUNTO: **PI OBS.SF.140-2022 2ª REENTRADA** "Caracterização clínica e molecular de doenças genéticas do esqueleto: estudo retrospectivo da experiência da equipa multidisciplinar de displasias ósseas do CHUC nos últimos 9 anos "

Entrada na UID: 22-08-2022
Entrada na CES: 06-10-2022
Visto na reunião: 26-10-2022 - Ofº 440/22
REENTRADA na CES: 13-11-2022 Envio da correção/alteração solicitada pela CES
Visto na reunião: 23-11-2022 - Ofº 467/22
2ª REENTRADA na CES: 07-12-2023 - **Pedido de alteração/adenda ao estudo retrospectivo**

Investigador/a/es: Sérgio Abílio Teixeira Bernardo de Sousa – Assistente Hospitalar
Local de trabalho do IP: Serviço de Genética Médica, Hospital Pediátrico
Coordenador/a/es: Maria Alice dos Santos Cordeiro Mirante
Co-Investigador/a/es: Diogo Pontes Machado Cerejo, Ana Sofia Martins Correia, Inês Barros Rua
Promotor: Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (Rede Europeia de Referência ERN BOND)
Serviço de Realização: Serviço de Genética Médica, CHUC-Hospital Pediátrico; Serviço de Pediatria Ambulatória, CHUC-Hospital Pediátrico; Serviço de Reumatologia, CHUC-Hospitais da Universidade de Coimbra.

Cumprir informar Vossa Ex.^a que a CES - Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, reunida em 19 de Dezembro de 2023, após reapreciação do projeto de investigação supra identificado, emitiu o seguinte parecer:

"A Comissão recebeu e aceita as alterações efetuadas ao projeto, nomeadamente o alargamento da amostra e do período de recrutamento, assim como também aceita o pedido de isenção de obtenção do CI. Contudo, e considerando que quem recolhe os dados do processo clínico são os médicos assistentes e que os mesmos são codificados ao longo do estudo mantém-se o parecer favorável já emitido, com a nota de que se reforça a necessidade de assegurar a guarda dos dados, uma que estes são codificados e não anonimizados, conforme é referido".

Com os melhores cumprimentos,

Dr.^a Cláudia Santos

Presidente

CES do CHUC: Dra. Cláudia Santos, Dra. Alexandra Dinis, Enf.º Adélio Tinoco Mendes, Dra. Isabel Gomes, Dra. Isabel Ventura, Rev. Pe. Doutor Nuno dos Santos, Doutora Teresa Lapa, Dra. Teresa Monteiro

CHUC | Hospitais da Universidade de Coimbra

Praceta Professor Mota Pinto
3004-561 Coimbra, Portugal
www.chuc.min-saude.pt

Serviço Comissão de Ética

Telefone: 966113370

Email: secetica@chuc.min-saude.pt