

## RELATO DE CASO

# Displasia fibrosa monostótica em paciente com hipotireoidismo congênito

## *Monostic Fibrous Dysplasia in a patient with Congenital Hypothyroidism*

Márcia R.T. Santos<sup>1</sup>, Mariângela B.I. de Lucia<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Residente do Serviço de Odontologia Hospitalar do Hospital de Base (HB) de São José do Rio Preto; <sup>2</sup>Professora Doutora do Departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP);

**Resumo** Displasia fibrosa óssea é uma doença que pode comprometer um ou vários ossos do esqueleto. Ocorre com maior frequência nas três primeiras décadas de vida, sem predileção por sexo. Apresenta uma etiopatogenia controversa, desde distúrbios de desenvolvimento, problemas endócrinos a mutações genéticas. O diagnóstico é baseado em características clínicas, exames de imagem, exames laboratorial e histopatológico. O diagnóstico diferencial é feito principalmente com fibroma ossificante. Cirurgias reconstrutivas, curetagens, e medicamentos bifosfonados são à base do tratamento. Este artigo relata um caso de um paciente portador de hipotireoidismo congênito que apresenta displasia fibrosa óssea na mandíbula.

**Palavras-chave** Displasia Fibrosa Monostótica; Hipotireoidismo Congênito; Difosfonatos.

**Abstract** Fibrous dysplasia of bone is a disease which can involve only one or several bones of the skeleton. It occurs more frequently in the first three decades of life and has no sex predilection. It shows a controversy etiopathogeny ranging from development disorders, endocrine problems to gene mutations. The diagnostic is based on clinical features, imaging studies, lab tests, and anatomopathologic analyses. The differential diagnosis is made mainly using ossifying fibroma. The reconstructive surgeries, curettage, and bisphosphonate drugs are the basis of the treatment. This article reports a case of a patient who has congenital hypothyroidism that presents fibrous dysplasia of bone of the jaw.

**Keywords** Monostotic Fibrous Dysplasia; Congenital Hypothyroidism; Disphosphonates.

### Introdução

A displasia fibrosa óssea (DFO) foi descrita pela primeira vez em 1891 por von Recklinghause. McCune, Brusch e Albright que a reconheceram em relatos separados como uma entidade distinta, em 1937. Só em 1938, Lichtenstein usou o termo displasia fibrosa óssea para designar esta doença<sup>1</sup>.

Vários autores consideram a DFO uma condição fibro-óssea benigna que consiste na substituição gradativa do osso normal por tecido fibroconjuntivo e trabéculas ósseas mal formadas.<sup>2</sup> Seria, então, uma anomalia benigna do desenvolvimento, na qual a cavidade medular é substituída por material fibroso, osso entrelaçado e células em fuso. E, embora de caráter benigno, há relatos de transformação maligna.<sup>4</sup> Outros autores não a consideram uma desordem óssea, mas uma neoplasia benigna com potencial de malignização, devido ao aumento da expressão do proto-oncogene c-fos (gene que se encontra aumentado em osteossarcomas).<sup>5,6</sup>

As lesões da DFO aparecem em três padrões clínicos diferentes e algumas vezes superpostos. O primeiro quando há um único osso envolvido, doença monostótica, em 70% dos casos. O segundo quando a DFO afeta vários ossos do esqueleto, a

chamada forma poliostótica da doença, em 27% dos casos. E, por fim, 3% destes pacientes também apresentam múltiplas áreas de pigmentação cutânea e hiperfunção de uma ou mais glândulas endócrinas, que é conhecida como síndrome de McCune Albright.<sup>7</sup>

Nesta síndrome, as lesões ósseas freqüentemente são unilaterais, e a pigmentação cutânea costuma limitar-se ao mesmo lado do corpo; principalmente no tórax, dorso, ombro e região pélvica. O envolvimento poliostótico pode estar associado a uma doença progressiva.<sup>7</sup>

A forma monostótica da doença ocorre igualmente em ambos os sexos, em geral no início da adolescência e, com freqüência, para de aumentar de tamanho na época de fechamento das placas de crescimento, podendo causar hipertrofia e distorção acentuados do osso.<sup>7</sup>

Existem diversas teorias relacionadas à etiopatogenia, como alterações de desenvolvimento, distúrbios endócrinos, traumatismos e mutação genética pós-zigótica do gene GNAS.<sup>6,8,9,10</sup>

Várias patologias endócrinas também podem estar associadas

Recebido em 31.03.2009

Aceito em 19.08.2009

Não há conflito de interesse

a DFO: acromegalia, hiperplasia supra-renal, hiperparatireoidismo, gigantismo, hipertireoidismo.<sup>8</sup>

Contrariando a literatura médica, o paciente apresentado neste relato tem DFO e é portador de hipotireoidismo congênito.

O hipotireoidismo é um distúrbio resultante da incapacidade da tireóide em secretar quantidades adequadas de  $T_3$  e  $T_4$ , que pode decorrer da secreção deficiente de TSH, causada por disfunção hipofisária ou hipotalâmica (hipotireoidismo central), mas cerca de 95% dos casos são decorrentes de patologia tireoidiana (hipotireoidismo primário), tireoidites, doença de Graves, doenças infiltrativas, radioterapia, deficiência de iodo, drogas, e agenésia tireoidiana. As manifestações mais marcantes são: sonolência, pele seca e descamativa, anemia, mialgias. Não se observa alteração dos níveis séricos do cálcio e do fosfato. Entretanto, há evidências de redução do turnover ósseo.<sup>11,12</sup>

### Relato de Caso

Em 1999, paciente do sexo masculino, 29 anos, leucoderma, procurou o Serviço de Odontologia do Departamento de Otorrinolaringologia do Hospital de Base de São José do Rio Preto/SP, queixando-se de aumento de volume do lado esquerdo da face não associado à dor local. Ao exame extra-oral observou-se assimetria facial com aumento volumétrico da região de corpo de mandíbula, lado esquerdo. Ao exame intra-oral, verificou-se abaulamento na região vestibular de molares inferiores, sem mobilidade e deslocamento de dentes na área examinada. A área apresentava-se com superfície de mucosa íntegra, consistência endurecida e com discreta sintomatologia dolorosa ao toque. No exame radiográfico verificou-se uma imagem radiopaca de limites imprecisos com aparência de vidro despolido e, na tomografia computadorizada, irregularidade no trabeculado ósseo. (Figura 1). O terceiro molar inferior do mesmo lado apresentava-se incluso, sem estar relacionado com a lesão.



**Fig. 1.** Tomografia computadorizada facial do paciente CRP, mostrando em corte coronal irregularidade no trabeculado ósseo mandibular, sugerindo displasia fibrosa óssea.

É importante relatar sua história médica, já que o paciente é portador de hipotireoidismo congênito, por uma aplasia da tireóide. Foi diagnosticado precocemente, permitindo tratamento com  $T_4$ , o que amenizou as manifestações clínicas desta doença.

Baseados em achados clínicos, sorológicos e radiográficos, levantou-se a hipótese diagnóstica de displasia fibrosa óssea, sendo que o diagnóstico diferencial foi feito com fibroma ossificante e doença de Paget.

Foram feitas a remoção do terceiro molar e do tecido ósseo na área da lesão, para fins de análise anatomopatológica e confirmação de diagnóstico. (Figura 2) Como havia apenas um osso envolvido, a mandíbula, concluiu-se pela displasia fibrosa monostótica.



**Fig. 2.** Fotografia mostrando leito cirúrgico após a exérese da lesão.

Em 2001, foi necessária outra intervenção cirúrgica para correção da deformidade estética e notou-se estabilização da lesão até o ano de 2005, quando esta tornou a se desenvolver. Optou-se por um tratamento alternativo, administrando bifosfonatos: pamidronato 30 mg endovenoso (30 gotas em 250 ml de soro de 3 em 3 meses) e alendronato 70mg (1 comprimido por semana). Atualmente observa-se aumento da densidade óssea da área afetada, como mostra imagem radiográfica (Figura 3), confirmado pelo exame histopatológico.



**Fig. 3.** Radiografia panorâmica do paciente, mostrando lado esquerdo da mandíbula com formação óssea, após administração de bifosfonatos.

### Discussão

A DFO é observada, mais freqüentemente, nas três primeiras

décadas de vida.<sup>3,4</sup>, o que coincide com a faixa etária do paciente em discussão. Ocorre mais na maxila que na mandíbula, é assintomática e sem predileção por sexo.<sup>2,3</sup> Porém, neste caso apresentado, a região afetada foi a mandibular.

Sua etiologia permanece obscura setenta anos após sua classificação original. É considerada uma disfunção do desenvolvimento do mesênquima da formação óssea que leva a uma substituição do osso esponjoso por um tecido fibroso peculiar, dentro do qual trabéculas de osso precariamente calcificado são formadas por metaplasia óssea.<sup>13</sup>

Outras teorias incluem as doenças endócrinas na etiologia da DFO<sup>8</sup>, mas desconhecemos qualquer relato sobre o hipotireoidismo como causa desta patologia, como parece ter acontecido no caso apresentado.

Sabemos que os hormônios tireoidianos são essenciais para o desenvolvimento normal do esqueleto e que o hipotireoidismo na infância é caracterizado pelo atraso no crescimento, disgeneses epifiseais, perda óssea com a idade e baixa estatura.<sup>14</sup>

Isto acontece por estar o osso sob equilíbrio dinâmico entre a formação óssea pelos osteoblastos e a reabsorção pelos osteoclastos, sendo este processo regulado por muitos fatores sistêmicos e locais.<sup>15</sup> Siebler et al.<sup>16</sup> realizaram estudos que comprovam que o estado alterado da tireóide, o hipotireoidismo, implica em um número aumentado de mastócitos e que sua redistribuição na placa de crescimento é desorganizada, levando a uma modificação na formação óssea.<sup>16</sup> Também está associado com fracasso na diferenciação de condrocitos e com a síntese de matriz anormal. Sabe-se que os mastócitos fazem a degradação da matriz óssea e que nesta doença, há aumento de sulfato de heparina e de proteoglicanas secretadas pelos mastócitos.<sup>17</sup> Baseado nos achados clínicos e também pela literatura médica, especula-se que o hipotireoidismo estaria indiretamente envolvido na DFO, uma vez que ele é capaz de levar a uma formação óssea anormal.<sup>14,15,16,17</sup>

O diagnóstico da DFO é feito mediante história clínica, exames laboratoriais, de imagem e biópsia. Os exames laboratoriais feitos neste caso foram: dosagem da fosfatase alcalina, paratormônio e TSH, e o nosso paciente encontrava-se dentro dos parâmetros de normalidade em todos estes exames. Os exames radiológicos convencionais, tomografia computadorizada, cintilografia óssea e a ressonância magnética foram utilizadas como complementação de diagnóstico e planejamento terapêutico, que inicialmente foi exclusivamente cirúrgico, com melhora relativa do quadro clínico, uma vez que a prevalência de novo crescimento ósseo após redução cirúrgica tem sido estimada em até 50% dos casos<sup>3</sup>.

O diagnóstico diferencial feito com fibroma ossificante e doença de Paget também foi descartado com estes exames, porque o fibroma ossificante tem aparência radiográfica bem delimitada, em comparação com limites mal definidos da DFO e, a doença de Paget, os níveis de fosfatase alcalina elevados. O nosso paciente tinha os limites da lesão mal definidos e os níveis de fosfatase alcalina normais, caracterizando, assim, a DFO.

Na maioria dos casos, a doença se estabiliza e para de crescer quando a maturação esquelética é atingida. Mas, algumas lesões continuam a crescer, geralmente de forma lenta, nos pacientes

adultos.<sup>8</sup> Mesmo porque, no nosso caso ainda que medicado com puran T<sub>4</sub>, devido à tolerância, a dose tem sempre que ser reajustada, para que os níveis de hormônio tireoidianos continuem normais.

Realizamos cirurgias remodeladoras seqüenciais até a estabilização da lesão. E posteriormente, quando houve agudização do processo, com reinício de crescimento ósseo e aumento das trabéculas optamos por um tratamento clínico conservador com administração de pamidronato e alendronato. Os bifosfonatos são drogas anti-reabsortivas, porque inibem a reabsorção óssea e tem propriedades antiangiogênicas potentes. Esta conduta medicamentosa tem mostrado sucesso para uma infinidade de doenças metabólicas e oncológicas envolvendo o esqueleto: hipercalcemia associado a malignização, mieloma múltiplo, osteoporose, doença de Paget, metástases ósseas de câncer de mama, próstata e pulmão.<sup>2,18</sup>

Existem duas categorias de bifosfonatos: a dos compostos desprovidos de nitrogênio que são o etidronato e o clodronato, e a dos bifosfonatos de segunda geração contendo nitrogênio como o alendronato, o pamidronato, o residronato e o zolendronato. Eles têm diferentes mecanismos de ação, porém todos atuam interferindo com enzimas da via 3-hidroxi-3-metilglutaril Coa redutase, causando (1) inibição do recrutamento dos osteoclastos para a superfície óssea, (2) inibição da atividade osteoclástica e (3) encurtamento do ciclo de vida dos osteoclastos que induziriam a morte celular.<sup>19</sup>

Obtivemos resultado considerado como altamente satisfatório, já que houve aumento da densidade óssea na área envolvida pela DFO, sem efeitos colaterais para o paciente até o momento. Mesmo tendo sido associados a uma potente complicação que é a osteonecrose,<sup>20,21,22</sup> deve ser levado em consideração que na maioria dos casos relatados, os pacientes que desenvolveram osteonecrose recebiam terapia bifosfonada concomitantemente com quimioterápicos, esteróides e radioterapia, que como é sabido, alteram a homeostasia óssea normal.

Realizamos um follow-up a cada três meses, estando a região tratada e o paciente estáveis até o momento. Acreditamos que existam evidências suficientes para indicar esta terapia medicamentosa como tratamento de primeira escolha na DFO, desde que não existam comprometimentos gerais no paciente e não sejam feitas após radio ou quimioterapia.

#### Referências bibliográficas

1. Orten SS, Hanna E. Fibrous dysplasia: biology and indications for surgery. *Head Neck Surg.* 1999;10(2):109-12.
2. Andrade ESS, Miguel MCC, Quinderé LB, Pinto LP, Souza LB. Displasia fibrosa: relato de caso clínico. *Rev Bras Patol Oral.* 2002;1(1):14-8.
3. Neville BW, Dam DD, Allen CM, Bouquot, JE. Patologia oral e maxilofacial. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
4. Botelho RA, Tornin OS, Yamashiro I, Menezes MC, Furlan S, Ridelenski M et al. Características tomográficas da displasia fibrosa craniofacial: estudo retrospectivo de 14 casos. *Radiol Bras.* 2006;39(4):269-72.
5. Heller AJ, Dinardo LJ, Massey D. Fibrous dysplasia, chondrosarcoma, and Mc Cune Albright syndrome. *Am J*

- Otolaryngol. 2001;22(4):297-301.
6. Cohen Jr MM. Fibrous dysplasia is a neoplasm. *Am J Med Genet.* 2001;98:290-3.
7. Rosenberg A. Ossos, articulações e tumores de partes moles. In: Cotran RS, Kumar V, Collins T. *Robbins patologia estrutural e funcional.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p.1087-135.
8. Antunes AA, Albuquerque DP, Antunes AP. Displasia fibrosa óssea: estudo retrospectivo-revisão de literatura. *Rev Bras Cab Pesc.* 2004;33(1):21-6.
9. Abdikarin A, Green R, Startzell J, Preece J. Craniofacial polyostotic fibrous dysplasia: a case report and review of literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008;106:e49-55.
10. Keijsers LCM, Tienen TG, Schreuder HWB, Lemmens JAM, Pruszczynski M, Veth RPH. Fibrous dysplasia of bone: management and outcome of 20 cases. *J Surg Oncol.* 2001;76:157-66.
11. Freitas MC, Lima LH. Diagnóstico e tratamento do hipotireoidismo. In: Vilar L, editor. *Endocrinologia clínica.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p. 260-72.
12. Azevedo M, Sales B, Maia L, Leal E. Interpretação dos testes de função tiroídiana. In: Vilar L, editor. *Endocrinologia clínica.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p. 219-30.
13. Greenberg MS, Glick M. *Medicina oral de Burket diagnóstico e tratamento.* 10<sup>ª</sup> ed. São Paulo: Santos; 2008.
14. Basset GHD, Willians GR. The molecular actions of thyroid hormone in bone. *Trends Endocrinol Metab.* 2003;14(8):356-63.
15. Miura M, Tanaka K, Komatsu Y, Suda M, Yasoda A, Sakuma Y et al. A novel interaction between thyroid hormones and 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> in osteoclast formation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;291(4):987-94.
16. Siebler T, Robson H, Bromley M, Stevens DA, Shalet SM, Willians GR. Thyroid status affects number and localization of thyroid hormone receptor expressing mast cells in bone marrow. *Bone.* 2002;30(1):259-66.
17. Basset JHD, Swinhoe R, Chassande O, Samarut J, Willians GR. Thyroid hormone regulates heparin sulfate proteoglycan expression in the growth plate. *Endocrinology.* 2006;147(1):295-305.
18. Zacharin M, Sullivan M. Intravenous pamidronate treatment of polyostotic fibrous dysplasia associated with the McCune Albright syndrome. *J Pediatr.* 2000;137:403-9.
19. Castellar E, Villar L, Griz L, Lima JG, Nóbrega LHC. Manuseio da osteoporose: uma visão geral. In: Vilar L, editor. *Endocrinologia clínica.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p.843-67.
20. Melo MD, Obeid G. Osteonecrosis of the maxilla in a patient with a history of bisphosphonate therapy. *J Can Dent Assoc.* 2005;71(2):111-3.
21. Farrugia MC, Summelin DJ, Krowiak E, Huntley T, Freeman S, Borrowdale R et al. Osteonecrosis of the mandible or maxilla associated with the use of new generation bisphosphonates. *Laryngoscope.* 2006;116:115-20.
22. Ruggiero S, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaw associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *Am Ass Oral Maxillof Surg.* 2004;62:527-34.

---

**Correspondência**

Márcia Regina Tostes dos Santos  
Rua Anhangüera 12  
15060-220 - São José do Rio Preto - SP  
Tel.: (17)3021-0002

---