

TRATAMENTO DA DISPLASIA FIBROSA POLIOSTÓTICA COM ÁCIDO ZOLEDRÔNICO: RELATO DE CASO

POLYOSTOTIC FIBROUS DYSPLASIA TREATED WITH ZOLEDRONIC ACID: CASE REPORT

RODRIGO MARQUEZ PARANAHYBA, FÁBIO LOPES CAMARGO, MARCELO QUITERO ROSENZWEIG, LUIS GUSTAVO FERREIRA DOS SANTOS, LINDOMAR GUIMARÃES OLIVEIRA, FREDERICO BARRA DE MORAES

RESUMO

Apresentamos o caso de um paciente masculino, 35 anos, com queixa de dor no quadril, coxa, e perna direitos, iniciada há cerca de seis meses. O paciente acreditava que tal sintomatologia estaria associada a uma antiga fratura exposta do fêmur distal direito, causada por projétil de arma de fogo, sofrida há cerca de 10 anos. Após exame clínico e exames complementares de imagem, foi diagnosticada displasia fibrosa polioestótica, posteriormente confirmada através de biópsia óssea. O paciente foi submetido a tratamento clínico com ácido zoledrônico em dose única anual durante três anos, sendo observada melhora do quadro algico e a manutenção do aspecto radiológico das lesões ósseas, sem progressão.

DESCRIPTORES: DISPLASIAS ÓSSEAS; DISPLASIA FIBROSA POLIOSTÓTICA; ÁCIDO ZOLEDRÔNICO.

ABSTRACT

We report a case of a male patient, 35 years old, presenting pain in the right hip, thigh and leg, started six months ago. He believed that his symptoms were associated with an old open fracture of the right distal femur, caused by a fire arm projectile ten years ago. After clinical exam and image exams, the diagnose was polyostotic fibrous dysplasia, and was confirmed by bone biopsy. The patient was submitted to clinical treatment with zoledronic acid, one infusion per year, for three years, and we observed that pain was controled and radiological aspects of the lesions were the same, and did not progress.

KEY WORDS: BONE DYSPLASIA; POLYOSTOTIC FIBROUS DYSPLASIA; ZOLEDRONIC ACID.

INTRODUÇÃO

A displasia fibrosa óssea é uma doença congênita não hereditária relativamente rara na qual se verifica a proliferação focal de tecido fibroso na medular de ossos longos, pelve e crânio, causando lesões osteolíticas, deformidades ósseas e aumento do risco de fraturas patológicas. Está relacionada a alterações na diferenciação de células da linhagem osteoblástica, podendo se apresentar na forma monostótica ou polioestótica. Tem a dor como primeiro e principal sintoma e o diagnóstico costuma ser feito na segunda e terceira décadas de vida.

O tratamento da Displasia Fibrosa Polioestótica (DFP) utilizando drogas antireabsortivas é uma opção terapêutica pouco utilizada ainda. Diferentes respostas são observadas com o uso dos bifosfonados. A melhora da intensidade da dor, do aspecto das lesões e dos níveis dos marcadores pode ocorrer em conjunto, agrupadas ou estarem ausentes em alguns pacientes. O pamidronato segue como a droga utilizada em quase a totalidade dos ensaios. Naqueles pacientes sem resposta adequada ou com manifestações mais graves da doença o ácido zoledrônico pode ser uma alternativa de tratamento.

INSTITUIÇÃO

Departamento de Ortopedia e Traumatologia da Faculdade de Medicina – Universidade Federal de Goiás.

Relatamos o caso clínico de um homem com DFP que está em uso de ácido zoledrônico há 3 anos e sua resposta ao tratamento.

RELATO DO CASO

Paciente masculino de 35 anos, pardo, índice de massa corpórea igual a 30, sem doenças prévias. Procurou avaliação médica para investigação de dor em quadril, coxa e perna direitos iniciada há cerca de 6 meses. O paciente acreditava que tal sintomatologia estaria associada a uma antiga fratura exposta do fêmur proximal, causada por projétil de arma de fogo, sofrida pelo mesmo há cerca de 10 anos.

Apresentava discreta claudicação, sem bácia de bacia, corado e em bom estado geral. O exame das articulações mostrou quadril, joelho e tornozelo direitos com amplitude de movimento normais, estáveis, simétricas e sem dor articular, mas com dor a palpação óssea. Exame neurológico e vascular sem alterações.

Escanometria dos membros inferiores mostrou diferença de comprimento de apenas 0,5 cm em prol do membro inferior esquerdo, no entanto evidenciou também lesões osteolíticas, insuflativas, com aspecto de vidro fosco no terço médio da fíbula e fêmur proximal direito, bem como nos ossos da hemipelve direita (figura 1). Exames radiográficos específicos das partes permitiram melhor avaliação das lesões (figura 2). Estudo com ressonância magnética do membro inferior direito mostrou alteração de sinal, sendo hipossinal em T1 e hiperssinal em T2 (figura 3).



Figura 1 – Escanometria dos membros inferiores com lesões líticas insuflativas, púbis, ísquio, fêmur proximal e fíbula a direita.



Figura 2 – Radiografias do membro inferior direito com lesões líticas insuflativas, no terço médio da fíbula (A), no terço proximal do fêmur (B), e na hemipelve direita em ísquio e púbis (C).

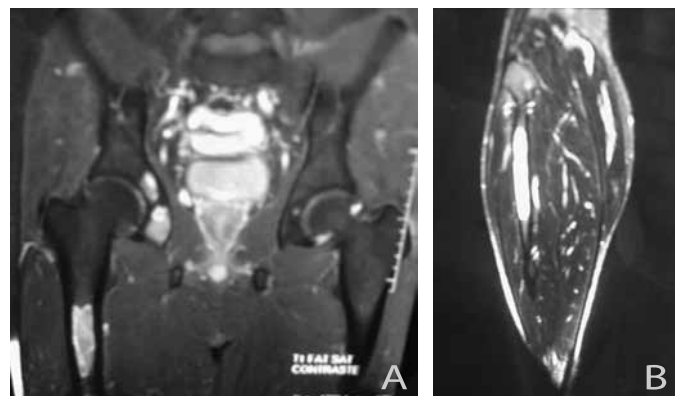


Figura 3 – Ressonância magnética da pelve, com lesões no fêmur proximal e ísquio direito (A) e na fíbula direita (B), insuflativas, de hiperssinal em T2.

A hipótese realizada foi de displasia fibrosa polioestótica, posteriormente confirmada com biópsia incisional da fíbula. Os marcadores ósseos que indicam tanto a atividade osteoblástica quanto a atividade osteoclástica foram solicitados e todos estavam dentro dos valores normais. O aspecto das lesões, assim como as deformidades ósseas causadas pela doença sobretudo no fêmur não apresentavam risco para fraturas patológicas. Por isso optamos, inicialmente, pelo tratamento clínico sem indicação cirúrgica. O paciente foi submetido a infusão venosa de 05mg de ácido zoledrônico uma vez ao ano, durante 03 anos. Atualmente o mesmo encontra-se assintomático, com as lesões ósseas mantendo as características radiológicas iniciais, em acompanhamento anual.

DISCUSSÃO

A displasia fibrosa é doença pouco comum, congênita, benigna, na qual há substituição gradual do osso normal por tecido fibroso^{1,2}. Manifesta-se mais comumente a primeira e terceira décadas com sintoma de dor e incapacidade funcional quando associada a fratura. As lesões são mais frequentes no fêmur, pelve e crânio, podendo acometer também maxila, costelas e tibia. Representa 2,5% dos tumores ósseos e 7,5% dos tumores ósseos benignos, sendo classificada como um pseudo tumor.

Sabe-se hoje que a displasia fibrosa resulta de uma alteração genética do desenvolvimento do tecido mesenquimal

na qual ocorre a hiperplasia de osteoblastos indiferenciados, provocada pela mutação pós-zigótica do gene *GNAS1*³. Ele é o responsável pela codificação da subunidade alfa da proteína G estimulatória que determina a produção de AMPc intracelular⁴. Na displasia fibrosa haveria um aumento na produção de AMPc levando a uma modificação da resposta celular aos determinantes da remodelação óssea, atingindo sobretudo células da linhagem osteoblástica^{5,6}.

A forma polioestótica, mais rara (20%), habitualmente apresenta-se de forma assimétrica com o envolvimento preferencial de um dos lados do esqueleto periférico. Essa forma característica de distribuição das lesões também se verificou no caso clínico descrito. A forma polioestótica quando associada a puberdade precoce e a manchas cutâneas hiperpigmentadas ("café com leite") no sexo feminino é chamada de Síndrome de McCune-Abright (MAS). Muitos pacientes com MAS apresentam apenas duas manifestações da tríade, considerando-se também portadores desta síndrome. Já a combinação de displasia polioestótica e mixomas músculo-esqueléticos define a Síndrome de Mazabraud^{5,6}.

As imagens radiológicas se mostram como lesões expansivas que se iniciam na medular e insuflam o osso adelgaçando as corticais, com matriz interna de aspecto em vidro fosco. Lesões escleróticas ou mistas podem ser observadas, assim como calcificações intra-lesionais pela presença de quantidades significativas de cartilagem. Caracteristicamente, não há reação periosteal nem envolvimento de tecidos moles. As lesões fibrosas do osso apresentam padrões variáveis ao exame de ressonância. Portanto, a displasia fibrosa não tem uma aparência característica e, muitas vezes, mostra sinal com intensidade heterogênea, que pode ser alto, baixo ou misto nas imagens ponderadas em T2. A cintilografia com tecnécio 99m auxilia no estadiamento do comprometimento de múltiplos ossos, na forma polioestótica⁵.

Microscopicamente observa-se proliferação de traves ósseas compostas por osso imaturo, com ausência de estrutura lamelar, em arranjo anastomosante lembrando caracteres chineses. Não há rima de osteoblastos tipicamente maduros ao redor destas traves. O estroma de permeio é fibroso e vascularizado. Os biomarcadores da remodelação óssea costumam estar elevados. A fosfatase alcalina encontra-se elevada em cerca de 75% dos doentes, sendo o seu valor proporcional à extensão e atividade da doença. No caso deste paciente, a fosfatase alcalina, o PINP e o CTX estavam com valores dentro da normalidade.

O diagnóstico diferencial da forma polioestótica deve ser feito com o tumor marrom do hiperparatireoidismo e com a Doença de Paget. O primeiro não causa expansão óssea e a segunda acomete indivíduos de maior idade. Quando a mandíbula é afetada, observa-se alterações da Doença de Paget ao

longo de toda a sua extensão; no entanto, apenas um lado é afetado na displasia fibrosa. O principal diagnóstico diferencial com a forma monostótica é o fibroma ossificante.

A degeneração maligna das lesões pode ocorrer com uma frequência que varia de 0,5 a 4%, tanto nas formas monostóticas como nas polioestóticas. A mais frequentemente associada a displasia fibrosa é o osteossarcoma, seguido do fibrossarcoma e condrossarcoma. O prognóstico é geralmente favorável, no entanto, principalmente nas formas polioestóticas, as deformidades, fraturas patológicas, complicações neurológicas^{3,4} e a transformação maligna podem levar a quadros de incapacidade e redução da qualidade de vida dos pacientes.

Entendida como uma enfermidade de alto turnover ósseo^{8,9}, os primeiros trabalhos utilizando bifosfonados neste grupo de doenças surgiram no início dos anos 90. Em 1994, Liens utilizou o pamidronato endovenoso em nove pacientes com displasia fibrosa obtendo remissão da dor e redução dos valores da fosfatase alcalina. A melhora do aspecto radiológico das lesões ocorreu apenas em 4 pacientes⁷. A partir daí várias outras séries foram publicadas e o pamidronato passou a ser a droga de escolha na dose endovenosa de 180mg (60mg/dia durante 3 dias) cada 6 meses, durante um período mínimo de dois anos, associado a terapia complementar com cálcio e vitamina D. Verificou-se que a melhora da dor ocorre em cerca de 80% dos pacientes, a melhora das lesões ósseas em 50% e que 15% dos pacientes não respondem ao tratamento com o pamidronato^{7,8,9}.

Recentemente, o ácido zoledrônico passou a integrar a terapêutica da DFP como opção para os pacientes que não respondiam ao tratamento com pamidronato e, posteriormente, como droga de primeira escolha para os casos mais graves. Wu¹⁰ administrou 5 mg de zoledronato anual em um total de 20 mg em um paciente com displasia fibrosa polioestótica avançada que apresentava lesões ósseas extensas em crânio e costelas. Esse autor observou boa resposta ao tratamento com preenchimento das lesões, espessamento das corticais e normalização dos níveis dos marcadores. Seu paciente apresentou efeitos colaterais transitórios leves os quais foram bem contornados.

Ganda¹¹ administrou 60mg subcutâneo de denosumabe a dois pacientes com displasia fibrosa polioestótica após falha no tratamento com ácido zoledrônico. O primeiro do sexo feminino, 44 anos, recebera 20 mg durante 2,5 anos e o segundo do sexo masculino, 48 anos, 45 mg de ácido zoledrônico durante 8 anos. Ambos com mínima melhora da dor e discreta redução dos marcadores da remodelação. Após seis semanas do início da terapia com denosumabe, os pacientes apresentaram normalização do PINP e da deoxipiridinolina, com melhora importante da dor em um paciente. Ambos apre-

sentaram hipocalcemia, hipofosfatemia e aumento do PTH de forma assintomática. Novos estudos se fazem necessários para chegarmos a um melhor entendimento sobre a terapêutica da displasia fibrosa polioestótica.

REFERÊNCIAS

1. Terpstra L, Rauch F, Plotkin H, Travers R, Glorieux FH. Bone Mineralization in Polyostotic Dysplasia: Histomorphometric Analysis. *J Bone Miner Res.* 2002; 17(11): 1949-53.
2. Alves AL, Canavarros F, Viela DAS, Granato L, Próspero JD. Displasia Fibrosa: relato de três casos. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2002; 68(2): 288-92.
3. Corsi A, Collins MT, Riminucci M, Howell PGT, Boyde A, Robey PG, Bianco, P. Osteomalacic and Hyperparathyroid changes in Fibrous Dysplasia of bone: Core Biopsy Studies and Clinical Correlations. *J Bone Miner Res.* 2003; 18(7): 1235-46.
4. Chapurlat RD, Delmas PD, Liens D. Long-Term Effects of Intravenous Pamidronate in Fibrous Dysplasia of Bone. *J Bone Miner Res.* 1997; 12(10): 1746-52.
5. Lost AL, Chebli A, Kushner H, Chen CC, Kelly MH, Brillante BA et al. Fracture Incidence Polyostotic Fibrous Dysplasia and the Mc-Cune-Albright Syndrome. *J Bone Miner Res.* 2004; 19(4): 571-7.
6. Ippolito E, Bray EW, Corsi A, De Maio F, Exner UG, Robey PG, Grill F, et al. Natural history and treatment of fibrous dysplasia of bone: a multicenter clinicopathologic study promoted by the European Pediatric Orthopaedic Society. *J Ped Orthop B.* 2003; 3: 155-178.
7. Liens D, Delmas PD & Meunier PJ. Long-term effects of intravenous pamidronate in fibrous dysplasia of bone. *Lancet.* 1994; 343: 953-954.
8. Collins MT, Kushner H, Reynolds JC, Chebli C, Kelly M, Gupta A, Brillante B, et al. An Instrument to Measure Skeletal Burden and Predict Functional Outcome in Fibrous Dysplasia of Bone. *J Bone Miner Res.* 2005; 20 (2): 219-26.
9. Chapurlat RD. Medical Therapy in Adults with Fibrous Dysplasia of bone. *J Bone Miner Res.* 2006; 21(Suppl 2): 114-9.
10. Wu D, Ma J, Bao S, Guan H. Continuous effect with long-term safety in zoledronic acid therapy, for polyostotic fibrous dysplasia with severe bone destruction. *Rheumatol Int.* 2015; 35(4): 767-72.
11. Ganda K & Seibel MJ. Rapid biochemical response to denosumab in fibrous dysplasia of bone: report of two cases. *Osteoporos Int.* 2014; 25(2): 777-82.