

Andreia Filipa de Alvanéo Lima

Displasia Fibrosa Monostótica

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2012

Andreia Filipa de Alvanéo Lima

Displasia Fibrosa Monostótica

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2012

Andreia Filipa de Alvanéo Lima

Displasia Fibrosa Monostótica

Projeto de graduação apresentado à Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para obtenção do grau de
Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Universidade Fernando Pessoa
Porto, 2012

Resumo

A displasia fibrosa monostótica é uma alteração óssea benigna, caracterizada pela substituição de tecido ósseo normal por tecido fibroso imaturo. Esta patologia manifesta-se preferencialmente em crianças e adolescentes durante o período de crescimento. Ainda, em contexto epidemiológico, há uma predileção pelo sexo feminino.

A forma monostótica envolve um só osso e na maior parte dos casos a maxila é o osso acometido.

Os exames radiológicos (com aspeto de “vidro fosco”), as características clínicas (assimetria facial), dados neurorradiológicos (por exemplo, transtornos visuais), características histopatológicas (lembra a escrita chinesa) e as características bioquímicas (aumento da fosfatase alcalina) são de extrema importância para um bom diagnóstico da patologia e para a seleção de um correto tratamento.

O tratamento de eleição é o tratamento conservador, quando não há comprometimento estético ou funcional. Geralmente, a cirurgia só deve ser efetuada quando cessa o crescimento. No caso de se optar pela cirurgia, a tomografia é o método de diagnóstico de eleição para avaliar a expansão tumoral, ajudando no planeamento cirúrgico.

A displasia fibrosa monostótica poderá em alguns casos ter recidiva.

No presente trabalho, são analisados casos clínicos descritos na literatura, onde se observa qual o meio de diagnóstico, manifestações clínicas e a terapêutica implementada, permitindo um enquadramento científico atual, que auxilia a compreensão da displasia fibrosa num contexto clínico.

Palavras-chave : displasia fibrosa; displasia fibrosa monostótica

Abstract

The monostotic fibrous dysplasia is a benign bone change, characterized by replacement of normal bone by immature fibrous tissue. This condition manifests itself mainly in children and adolescents during the growth period. Still, in an epidemiological context, there is a predilection for females.

The monostotic form involves a single bone, and in most cases the jaw bone is involved.

Radiological examinations (with the aspect of "ground glass"), the clinical features (facial asymmetry), neuroradiological data (for example, visual disturbances), histopathological features (remember the chinese script) and biochemical features (elevated alkaline phosphatase) are extremely important for a proper diagnosis of the disease and for selecting the correct treatment.

The treatment of choice is conservative treatment, when there is no aesthetic or functional impairment. Generally, surgery should be performed only when growth ceases. In case to choose for surgery, tomography is the diagnostic method of choice to evaluate tumor expansion, assisting in surgical planning.

The monostotic fibrous dysplasia may in some cases have recurrence.

In this work, were analyzed the clinical cases described in the literature, where it is observed that the means of diagnosis, clinical manifestations and treatment implemented, are important in order to allow a current scientific framework, which helps the understanding of fibrous dysplasia in a clinical setting.

Keywords: fibrous dysplasia, monostotic fibrous dysplasia.

Dedico esta monografia à minha mãe
por todo o seu apoio dado ao longo destes anos.

Ao meu irmão, Tomás, pelo seu carinho.

Agradecimentos

À minha orientadora, Professora Doutora Augusta Silveira, pelo seu carinho, simpatia e ajuda prestada.

Agradeço ainda a co-orientação da Professora Doutora Teresa Sequeira.

A todos os professores que passaram pela minha vida académica e enriqueceram o meu trajeto.

À minha mãe, minha melhor amiga e conselheira, que tinha sempre a palavra sábia no momento certo.

Ao meu irmão, por me animar.

Ao Marco, pelas suas palavras de apoio e por estar sempre do meu lado.

Aos meus queridos amigos de faculdade Marisa, Sofia, Pedro e Gilberto que tornaram tudo muito mais divertido e “leve”.

Muito obrigada!

Índice

I. Introdução	1
II. Materiais e Métodos	4
III. Desenvolvimento	5
1. Lesões fibro-ósseas	5
2. Displasia Fibrosa	6
2.1 Displasia Fibrosa Monostótica.....	8
2.1.1 Sinais e Sintomas.....	9
2.2 Etiologia.....	10
2.3 Diagnóstico Diferencial.....	13
2.3.1. Displasia Fibrosa vs Fibroma ossificante.....	13
2.3.2 Outros diagnósticos diferenciais relativamente à displasia fibrosa..	16
2.4 Características Clínicas.....	18
2.5 Lesões esqueléticas.....	19
2.6 Características Radiográficas.....	20
2.6.1 Radiologia Convencional.....	21
2.6.2 Tomografia Computadorizada.....	23
2.7 Manifestações Neurológicas.....	26
2.8 Caraterísticas Histopatológicas.....	29
2.9 Caraterísticas Histoquímicas.....	32
2.10 Caraterísticas Bioquímicas.....	32
2.11 Complicações.....	32
2.12 Tratamento.....	34
2.12.1 Fármacos utilizados.....	35
3. Casos Clínicos descritos na literatura	36
IV. Conclusão	39
V. Bibliografia	41

Índice de Figuras

Figura 1 - Vista panorâmica mostrando a extensão anteroposterior e inferior da lesão	18
Figura 2 - Radiografia panorâmica pré-operatória mostrando lesão radiopaca com aspecto de vidro despolido e limites indefinidos em hemi- maxila esquerda.....	22
Figura 3 - Tomografia computadorizada em 3D, mostrando áreas de rarefação óssea ..	26
Figura 4- Corte histológico da lesão enfatiza estroma fibrosa ao redor da trabécula óssea imatura.....	30
Figura 5- Aspecto de caracteres chineses.....	30
Figura 6- Características histológicas da displasia fibrosa. Ampliação X30 coloração hematoxilina-eosina.....	30
Figura 7 - Tecido ósseo bem formado na direita e mal formado na esquerda.....	31
Figura 8 - Amplificação X150 mostra o contraste de tecido bem formado a direita e mal formado na esquerda.....	31
Figura 9- Ampliação X75. Células osteoblásticas à volta das trabéculas no canto superior esquerdo e um subtil padrão de fibroblastos na parte inferior a direita.....	31

Índice de Tabelas

Tabela 1- Padrão tomográfico predominante num estudo realizado com 14 pessoas....24

Tabela 2- Número de ossos acometidos pela displasia fibrosa.....25

Tabela 3 - Pacientes com displasia fibrosa com manifestações neurológicas que foram estudados.....28

Tabela 4 – Casos clínicos descritos na literatura.....36

I.Introdução

A displasia fibrosa é caracterizada como uma lesão de etiologia desconhecida, que se enquadra nas lesões osteo-fibrosas benignas. É caracterizado pela substituição gradual do osso medular, por tecido fibroso celular, com trabéculas de osso metaplásico (Ramalhão, Mesquita e Medeiros, 2000).

É uma deformação de crescimento lento, que acompanha proporcionalmente o crescimento do osso saudável em que se insere. Surge uma estabilização e termina esse crescimento quando se atinge a maturidade esquelética, no fim da adolescência (Ramalhão, Mesquita e Medeiros, 2000).

Do ponto de vista clínico a displasia fibrosa é classificada em monostótica ou poliostótica. A primeira é focal, limitando-se a um único osso e a poliostótica é multifocal, ou seja, envolve vários ossos simultaneamente. A monostótica é a forma mais comum nos ossos da face, acometendo mais a maxila. A forma poliostótica, acomete mais os ossos longos e possui duas variantes: a síndrome de Lichtenstein-Jaffe e a síndrome de McCune-Albright (Pagotto e Mariani, 2009).

Esta lesão surge mais em crianças, adolescentes e adultos jovens. Contudo, pode também ser observada em adultos. Acomete mais pessoas de raça branca e apresenta uma discreta predileção pelo sexo feminino (Ramalhão, Mesquita e Medeiros, 2000 ; Soares et al., 2009).

A displasia fibrosa monostótica representa cerca de 2,5% de todos os tumores ósseos. É caracterizada por um crescimento lento e com tendência a estabilizar na puberdade. Apresenta alta taxa de recidiva. Microscopicamente apresenta tecido fibroso onde existem traves osteoides irregulares semelhantes a caracteres chineses (Alves et al., 2002).

O diagnóstico da displasia fibrosa nem sempre é fácil de se obter, visto não apresentar sinais patognomônicos, sendo confundida facilmente com outras lesões. A soma dos achados clínicos, radiográficos e histopatológicos são necessários para se conseguir um diagnóstico definitivo (Simonato et al., 2008).

A displasia fibrosa ao acometer ossos craniofaciais, causa deformidades e disfunções como a perda auditiva, edema retroauricular, colesteatoma e lesão do nervo facial (Junior et al., 2004).

Um dos primeiros sinais clínicos, por exemplo, é o aumento de volume ou abaulamento dos maxilares, o que pode conduzir a uma assimetria facial. Essa expansão óssea normalmente é coberta por mucosa íntegra de coloração normal. Os dentes normalmente estão deslocados e desalinhados, levando a uma má oclusão severa (Ramalhão, Mesquita e Medeiros, 2000; Martins et al., 2010).

Esta patologia suscita particular interesse na otorrinolaringologia, visto serem tumores raros que apresentam uma sintomatologia inespecífica, levando a um diagnóstico tardio devido a baixa suspeição (Soares et al., 2009).

Esta patologia pode estar associada a vários síndromes como Mazabraud, Bourneville, quisto ósseo aneurismático e diversos transtornos endócrinos (hipertiroidismo, Cushing e hipofosfatemia) (Feller et al., 2009).

Os sinais e sintomas da displasia óssea incluem dor nos ossos, fendas patológicas, deformidade óssea e compressão neurológica. No soro, a fosfatase alcalina apresenta normalmente valores elevados, mas o cálcio, a hormona da paratireoide, D-25 hidroxivitamina e os níveis de D-1,25- dihidroxivitamina na maior parte dos casos da displasia fibrosa é normal (Feller et al., 2009).

Raramente a displasia fibrosa pode apresentar um comportamento agressivo, conduzindo a disfunções e deformidades anatómicas (Soares et al., 2009).

O tratamento de eleição é o conservador, havendo indicação cirúrgica em pacientes antes do início da idade adulta, somente por motivos funcionais ou estéticos (Simonato et al., 2009).

A transformação maligna da displasia fibrosa é observada em 1% dos casos (Soares et al., 2009).

A seleção desta temática relaciona-se com a sua pouca divulgação e pela importância da realização de um correto e precoce diagnóstico.

O bom diagnóstico desta patologia é essencial para despistar outras patologias semelhantes e para haver um tratamento adequado conforme o grau de comprometimento e de avanço que a doença obteve, visto ser de crescimento lento e na maior parte dos casos não apresentar sintomatologia. É muito importante destacar que tratamentos radiológicos nestes casos são um grande erro que podem trazer grandes complicações. Assim sendo, o conhecimento da displasia fibrosa é de grande importância, tendo conhecimento dos tratamentos disponíveis para a mesma. Um tratamento adequado exige um diagnóstico diferencial preciso.

II. Materiais e Métodos

A pesquisa foi feita através da internet, na base de dados *Scielo* (Scientific Electronic Library Online), na *b-on* pertencente á FCCN (fundação para a computação científica nacional), na *Cochrane database* integrante da Wiley, na *LILACS*, na *BIREME* e na Pubmed.

Durante a pesquisa foram usadas diversos descritores, recorrendo MeSH. Devido ao limitado material encontrado sobre o tema, não se impôs limites, com exceção da língua, restringindo a busca em artigos em Português, Inglês, Espanhol e Francês.

Com estes parâmetros a busca foi realizada com a expressão “ fibrous dysplasia”, “monostotic dysplasia”, “displasia fibrosa monostótica”, resultando na pesquisa de 52 artigos, sendo filtrados e restando 37 artigos.

III. Desenvolvimento

1. Lesões fibro-ósseas

As lesões fibro-ósseas são um grupo diverso de alterações ósseas caracterizado pela substituição de osso normal por tecido fibroso contendo um produto recém-formado mineralizado. A designação de lesão fibro-óssea não é um diagnóstico específico e somente descreve um processo. Lesões fibro-ósseas dos maxilares incluem lesões de desenvolvimento, reativas, processos displásicos (nos quais se inclui a displasia fibrosa) e neoplasias (Neville et al., 2004).

As lesões fibro-ósseas fazem parte de um grupo heterogêneo de patologias, dos quais fazem parte lesões de desenvolvimento (hamartomas), neoplasias e processos reacionais ou displásicos. Estas lesões não são de fácil classificação, diagnóstico e tratamento (Neville et al., 2004).

As características patológicas num espécimen de uma biópsia podem ser semelhantes em lesões de causas diversas, comportamentos e prognósticos parecidos. A correlação radiográfica, clínica e histopatológica é geralmente benéfica no estabelecimento de um diagnóstico correto. Entre as lesões fibro-ósseas das maxilas destaca-se a displasia fibrosa, a displasia cemento-óssea e o fibroma ossificante. Contudo estas patologias foram agrupadas na categoria de lesões fibro-ósseas benignas. O tratamento destas patologias varia de um estado em que não se efetua nenhuma cirurgia, a casos em que se faz uma cirurgia agressiva. Muitos dos exemplos citados anteriormente podem ser diagnosticados clinicamente e radiologicamente. Noutros casos, além desses dois métodos de diagnóstico, é necessário recorrer a análises histopatológicas para se obter um diagnóstico correto (Neville et al., 2004).

Santos et al em 2007 realizaram um estudo descritivo retrospectivo que compreendia um período de observação entre 1992 e 2007, onde foram registados 112 casos de lesões fibro-ósseas, com idades compreendidas entre os 8 meses e os 89 anos. Neste estudo foram analisados indicadores como o género, faixa etária, presença de sintomatologia, localização topográfica e tipo histopatológico.

Nas lesões fibro-ósseas presentes no estudo, observaram-se 54 (48%) de fibroma cemento ossificante, 17 (15%) correspondente a displasia fibrosa e 41 (37%) como outras lesões fibro-ósseas (não foi possível um melhor enquadramento nesta última devido à falta de informações clínicas e radiográficas em alguns prontuários. Estas lesões manifestaram-se mais na segunda década de vida, em 32 casos, sendo mais frequentes na mandíbula, com 70 casos. A maior parte das lesões revelou-se assintomática (87 casos) e foram encontradas principalmente em pessoas de raça branca (55 casos) e do género feminino (69%).

Quanto à prevalência das lesões, a maioria era composta por Fibroma Cemento Ossificante (54 casos), seguido das Lesões Fibro-ósseas (41 casos) e por fim a Displasia Fibrosa (17 casos).

Em relação à idade o Fibroma Cemento Ossificante foi encontrado com maior frequência na segunda década de vida (20 casos) e a Displasia Fibrosa foi observada principalmente na terceira década de vida (5 casos clínicos).

Podemos concluir neste estudo que a displasia fibrosa, que é o mais relevante neste trabalho, foi mais observada na segunda e terceira década de vida, o que vai contra outros autores como Atalla et al, 2010 que defendem que a displasia fibrosa é mais frequente na primeira e segunda década. Foi comprovado neste estudo que a displasia fibrosa ocorre mais na maxila do que na mandíbula. Observa-se um predomínio da displasia fibrosa em indivíduos de raça branca, e no sexo feminino, na maior parte das vezes com ausência de sintomatologia (Santos et al., 2007).

2. Displasia Fibrosa

Von Recklinghausen, em 1891, denominou de “osteíte fibrosa generalista” condições patológicas representadas por deformidades e alterações ósseas. Contudo, o termo displasia fibrosa foi utilizado inicialmente por Thoma em 1954, sendo descrito pela primeira vez em 1938 por Lichtenstein e Jaffe (Santos et al., 2010; Simonato et al., 2009).

A displasia fibrosa, é considerada benigna, proliferativa e é caracterizada pela substituição gradual do osso normal por tecido fibroso imaturo, levando a lesões osteolíticas, deformidades e fraturas (Atalla et al., 2010; Simonato et al., 2009).

Até há pouco tempo a sua etiologia era desconhecida, mas agora atribui-se o seu aparecimento à mutação do gene *GNAS1*. As mutações que ocorrem durante o período embrionário dão origem à displasia fibrosa poliostótica e ao Síndrome de McCune Albright. A displasia fibrosa monostótica surge devido a uma mutação do gene *GNAS1* na vida pós-natal, durante a infância, adolescência ou na vida adulta (Cohen e Howell, 1999).

A displasia fibrosa apresenta geralmente um crescimento lento, progressivo, indolor e unilateral e pode surgir como uma lesão esquelética isolada (forma monostótica) ou afetando vários ossos (forma poliostótica) (Atalla et al., 2010; Neville et al., 2004).

A forma poliostótica é mais rara, tem maior prevalência no sexo feminino, e atinge mais ossos longos, tendo duas variantes: a síndrome de Lichtenstein-Jaffe, caracterizando-se clinicamente com manchas cutâneas com uma coloração café com leite (anormalidades cutâneas), e a síndrome de McCune-Albright (anormalidade endócrina), que é representada por uma tríade: displasia fibrosa poliostótica, pigmentação café com leite na pele e uma endocrinopatia, podendo ser, puberdade precoce, hiperadrenocortisolismo, hipertireoidismo, hipofosfatemia ou acromegalia, apresentando assim uma maior incidência no sexo feminino. A hipofosfatemia e a perda de fosfato por via renal são características comuns do paciente com o Síndrome de McCune-Albright (Junior e Pereira, 2010 ; Pagotto e Mariani, 2009).

É mais frequente a forma monostótica na proporção de 3:1. Tanto a maxila como a mandíbula estão frequentemente implicados nesta enfermidade (Sebastian et al., 1995). Este tipo de displasia será desenvolvida nos próximos capítulos.

2.1 Displasia Fibrosa Monostótica

A displasia fibrosa caracteriza-se por um amplo aspeto clínico, podendo ser só limitada a um osso, forma monostótica, ou envolvendo vários ossos simultaneamente, que é a forma poliostótica (Simonato et al., 2009).

A forma monostótica da Displasia Fibrosa acomete mais ossos da face, principalmente a maxila. A forma monostótica também pode surgir nas costelas, fêmur, tibia e mandíbula, entre outras áreas menos recorrentes (Junior e Pereira, 2010; Pagotto e Mariani, 2009).

A displasia monostótica nunca está associada a uma síndrome (Simonato et al., 2009).

Em 80% dos casos o osso mais frequentemente envolvido na displasia fibrosa monostótica é a maxila, tendo a cortical vestibular mais afetada que a cortical lingual ou palatina e sendo esta a forma mais frequente de se apresentar esta patologia e sendo a menos grave (Pagotto e Mariani, 2009).

Geralmente, esta patologia é caracterizada como sendo uma lesão autolimitante, não encapsulada (Alves et al., 2002).

Este tipo de displasia apresenta um crescimento lento e muitas vezes o paciente nem se consegue recordar do seu início. Apresenta como primeiro sinal clínico o aumento de volume dos maxilares, o que geralmente leva a uma assimetria facial. Raramente há presença de ulcerações, com exceção de casos em que o aumento de volume interfere na oclusão por trauma quando se efetua a mastigação (Martins et al., 2010).

Existe uma predileção para surgir em mulheres nas duas primeiras décadas de vida. Cerca de 70% dos casos manifestam-se na primeira década de vida e estabiliza após a puberdade (Alves et al., 2002; Pagotto e Mariani, 2009).

A sua etiologia ainda é desconhecida, porém, vários estudos recentes revelam que o seu aparecimento está relacionado com uma mutação no gene Gs-Alfa (Santos et al., 2010).

A base molecular da doença é devido a ativação de mutações pós-zigóticas do gene GNAS1, sendo ele que codifica a subunidade α da proteína G estimuladora. Essa mutação apresenta uma distribuição em mosaico e traduz-se no aumento localizado da estimulação de adenilciclase e produção excessiva de AMPc (adenosina de monofosfato cíclico) nas células mutantes. Há pouco tempo, foi demonstrado que a displasia fibrosa expressa a mutação GNSA1 em células da linhagem osteoblástica, assim sendo, cada lesão da doença é expressa devido a uma função anormal das células osteogénicas no processo de desenvolvimento da medula óssea e do osso (Atalla et al., 2010).

Acredita-se que quando a mutação ocorre durante o período de vida embrionário, são esperadas múltiplas lesões ósseas de displasia fibrosa, podendo haver também anormalidades cutâneas e endócrinas. Contudo, se a mutação ocorrer durante a vida pós-natal, a progénia das células modificadas será preferencialmente confinada a um local, afetando um só osso e denominando-se de displasia fibrosa monostótica (Santos et al., 2010).

Podem também estar associadas várias patologias endócrinas, como por exemplo, acromegalia, hiperplasia supra-renal, hiperparatireoidismo, hipertireoidismo e gigantismo (Santos e Lucia, 2009)

2.1.1. Sinais e Sintomas

Os sinais e sintomas da displasia fibrosa monostótica estão intimamente relacionados com a sua evolução e com os ossos envolvidos. Quando presentes, os principais sintomas relatados pelos pacientes são: latejamento ou desconforto, diplopia, calor no local da lesão, diminuição da acuidade visual, conduzindo até mesmo a casos de perda de visão, surdez, tontura e obstrução nasal (Santos et al., 2010).

A perda auditiva neurossensorial pode acontecer quando existe um envolvimento da cápsula ótica. O colesteatoma (normalmente localizado no conduto auditivo externo) é

uma das complicações mais usuais desta patologia. Observa-se um envolvimento do nervo facial em 10% dos pacientes (Junior et al., 2004).

Os sinais observados são as deformidades crânio-faciais, como: proptose, assimetria facial, restrição de movimentos oculares, má-oclusão dentária, sinusite crônica e fraturas patológicas. Na assimetria facial, uma característica muito comum é a leontíase óssea, devido a uma expansão maxilar, com uma perda do ângulo nasomaxilar, levando o paciente a apresentar uma aparência de felino (Santos et al., 2010).

2.2. Etiologia

Existem várias controvérsias na literatura médica, que passa pela natureza congênita, por alterações de desenvolvimento, distúrbios endócrinos, traumatismos ou apresentar caráter hereditário. Mandrioli, por exemplo, dá importância ao papel dos meios bioquímicos e das mutações genéticas. Por sua vez Onitsuka conclui que os hormônios sexuais têm uma forte influência no crescimento da displasia fibrosa (Antunes et al., 2004).

A displasia fibrosa é considerada uma condição genética que não é hereditária causada pela mutação do gene *GNAS1* do cromossoma 20, que codifica a sub-unidade alfa do receptor acoplado da proteína G estimulada, $G_s\alpha$ (Feller et al., 2009).

A extensão da doença está relacionada com o estágio em que a mutação pós-zigótica em $G_s\alpha$ ocorreu, quer durante o desenvolvimento embrionário ou pós-natal (Feller et al., 2009).

Foi relatado a presença de ativação de mutações somáticas do gene $G_s\alpha$ em células osteoblásticas derivadas de lesões fibrosas em pacientes com a displasia fibrosa monostótica, sugerindo que a mutação pode induzir a proliferação anormal de células osteoblásticas. A ativação mutacional da sub-unidade α tem estado associada ao aumento da proliferação do número de tecidos endócrinos e fibroblastos (Marie et al., 1997).

É concebível que as mutações do gene $G_s \alpha$ possam induzir anormalidades no controlo do crescimento dos osteoblastos e ou na sua diferenciação, resultando assim numa displasia fibrosa (Marie et al., 1997).

A mutação do gene R201H (que conduz à substituição da Histidina por Arginina) está presente em células osteoblásticas, isolado da área envolvente e ausente em células normais de uma área não acometida (Marie et al., 1997).

As mutações foram encontradas somente no ADN de células osteoblásticas isoladas do osso anormal. Estes resultados confirmam a presença de uma ativação de uma mutação no gene codificado da alfa sub-unidade de G_s em isoladas células osteoblasticas de áreas envolvidas (Marie et al., 1997).

O exame de secções de osso não descalcificado de áreas envolvidas no paciente com displasia fibrosa monostótica mostra características de áreas fibrosas e de tecido ósseo. O osso displásico é caracterizado pela presença de tecido ósseo imaturo e uma área extensa de medula fibrótica. Há poucos osteoblastos maduros ao longo da superfície óssea e algumas áreas apresentam osteoclastos e reabsorção óssea (Marie et al., 1997).

A análise histomorfométrica indica que a maioria dos parâmetros da formação óssea são elevados quer na displasia fibrosa monostótica, como na displasia fibrosa poliostótica. A superfície osteóide e a quantidade de tecido ósseo foram marcados com valores elevados, mostrando um aumento da síntese da matriz. Em contraste, a fração da superfície osteóide com osteoblastos morfológicamente maduros foi muito mais baixa em comparação com os valores normais (37,5 – 4,9%) encontrados numa idade óssea igual. Estas descobertas histológicas mostram que há um número baixo de osteoblastos diferenciados sobre a superfície óssea, considerando que numerosos ALP-positivos de células mesenquimais sintetizaram uma matriz de tecido ósseo (Marie et al., 1997).

O crescimento de células osteoblásticas isoladas que sofreram mutações da displasia óssea foi de um duplo aumento entre um primeiro e terceiro dia em cultura, quando comparadas a condições normais de células osteoblásticas obtidas a partir de um osso adjacente. Estes dados indicam que a mutação do gene está associada com um aumento

da proliferação de células osteoblásticas em comparação com células normais e sugere que o aumento da proliferação de células mesenquimais que expressam a mutação se correlaciona com a gravidade da lesão fibrótica (Marie et al., 1997).

A expressão de uma ativação de uma mutação $G_s\alpha$ em células osteoblásticas está associada com um aumento da proliferação celular e inapropriada diferenciação celular, tendo como resultado um aumento do número de células mesenquimais primitivas e deposição de uma matriz fibrótica (Marie et al., 1997).

A proliferação de células osteoblásticas que sofreram mutações é maior na área que mostra as características mais fibróticas, indicando que o aumento do crescimento das células osteoblásticas que sofreram mutações estão relacionados com a gravidade da lesão fibrótica (Marie et al., 1997).

Activando a mutação do $G_s\alpha$ em células osteoblásticas, conduz à ativação constitutiva da adenil ciclase, aumentando a proliferação celular e levando a uma diferenciação celular inapropriada, o que resulta numa produção aumentada de uma desorganizada matriz óssea fibrótica quer na displasia fibrosa monostótica como na displasia fibrosa poliostótica (Marie et al., 1997).

A manifestação da displasia fibrosa pós-natal não é um reflexo de uma etapa de desenvolvimento quando a mutação ocorre, mas indica quando é que o equilíbrio da dinâmica entre células osteogénicas normais e mutadas, no mosaico do osso displásico fibroso, favorece as células mutantes (Feller et al., 2009).

Os possíveis fatores que influenciam a predominância de células mutadas sobre células normais incluem fatores de crescimento e hormonas, constituindo uma “massa crítica” de células mutadas necessárias para o desenvolvimento da displasia fibrosa (Feller et al., 2009).

O número de células mutadas na displasia fibrosa normalmente diminui com a idade, devido à alteração do equilíbrio de células mutadas e células normais, predominando as células normais e acabando assim por cessar a displasia (Feller et al., 2009).

Especula-se que o hipotireoidismo estará envolvido indiretamente com a displasia fibrosa uma vez que consegue conduzir a uma formação óssea anormal. Está relacionado com o fracasso na diferenciação de condrócitos e com a síntese anormal da matriz (Santos e Lucia, 2009).

2.3.Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial da displasia fibrosa é feito com a hiperostose, o osteoma, o osteocondroma, osteossarcoma, osteomielite, meningioma hiperostótico, cordoma, granuloma reparador de células gigantes, tumor marrom do hiperparatireoidismo e o fibroma ossificante (Alves et al., 2002; Singer, Mupparapu e Rinaggio, 2004).

Estas lesões representam uma variedade de processos patológicos com comportamentos diferentes, incluindo infecção e disfunção endócrina, incorporando um diagnóstico clínico precoce, radiográfico e tendo também como importantes os achados histológicos (Singer, Mupparapu e Rinaggio, 2004).

Pode ser diferenciado, em alguns casos clínicos pelos métodos de imagem, mas quando estes não são suficientes recorre-se ao exame anatomopatológico (Alves et al., 2002).

2.3.1 Displasia Fibrosa vs Fibroma Ossificante

O fibroma ossificante é o principal diagnóstico diferencial da forma monostótica da displasia fibrosa, pois apresenta semelhança clínica, radiológica e anatomopatológica (Alves et al., 2002).

O fibroma ossificante é um tumor benigno que geralmente tem o aspeto radiográfico e histológico semelhante ao da displasia fibrosa. Quando se efetua cortes de tecido de um fibroma ossificante é revelado uma fibrose esclerótica associada ao tecido estroma contendo trabéculas ósseas de variados tamanhos associados a proeminentes osteoblastos. Contrastando com a displasia fibrosa, ocasionalmente existe uma cápsula bem definida que rodeia a lesão (Singer, Mupparapu e Rinaggio, 2004).

Radiograficamente, regra geral, o fibroma ossificante apresenta uma margem bem definida enquanto que as margens da displasia fibrosa tendem a fundir-se com o osso normal circundante (Singer, Mupparapu e Rinaggio, 2004).

No fibroma ossificante está presente uma borda esclerótica, ao contrário da displasia fibrosa (Singer, Mupparapu e Rinaggio, 2004).

O fibroma ossificante acomete pacientes sobretudo na terceira e quarta década de vida, mas por sua vez a displasia fibrosa é geralmente descoberta em pacientes na segunda década de vida (Singer, Mupparapu e Rinaggio, 2004).

O fibroma ossificante é mais comum na mandíbula e tende a ocorrer em regiões anteriores e apresenta-se num tamanho pequeno. Por sua vez a displasia fibrosa é mais comum na zona posterior da maxila e as lesões tendem a ser de grande tamanho. Ambas as lesões tendem a expandir a cortical óssea (Singer, Mupparapu e Rinaggio, 2004).

Os protocolos de tratamento entre estas duas lesões também são diferentes. No caso de se diagnosticar um fibroma ossificante, que também é benigno, deve ser enucleado devido ao seu potencial de recorrência. Por seu lado, a displasia fibrosa geralmente é auto-limitante e geralmente não é necessário tratamento, exceto por razões de estética, dor, desconforto ou até mesmo no caso em que impeça a função (Singer, Mupparapu e Rinaggio, 2004).

Normalmente é encontrado na mandíbula e maxila, mas pode também surgir nos seios paranasais, calota craniana e órbita (Alves et al., 2002).

O processo é caracterizado pela ossificação em faixas que se anastomosam, tendo pelo meio proliferação fibrosa. A natureza deste processo, segundo alguns, seria uma variação da displasia fibrosa (Alves et al., 2002).

Geralmente o fibroma ossificante é mais agressivo que a displasia fibrosa mas clinicamente normalmente não se consegue distinguir. Ao exame radiológico o fibroma

ossificante apresenta margem bem definida, clara na tomografia computadorizada, o que nos ajuda no diagnóstico diferencial com displasia fibrosa (Alves et al., 2002).

Alves et al (2002) não concordam que quase todas as lesões fibro-ósseas benignas, incluindo o fibroma ossificante e a displasia fibrosa, revelam margens bem definidas a tomografia, não ajudando a diferenciação.

O fibroma ossificante geralmente é heterogénio, sendo inoculado ou multiloculado. O seu crescimento é excêntrico e na maior parte das vezes não causa destruição óssea adjacente (Alves et al., 2002).

Tanto o fibroma ossificante como a displasia fibrosa apresentam sinais de baixa intensidade de T1 e T2, quando se realiza a ressonância nuclear magnética, apresentando-se heterogéneos com contraste (Alves et al., 2002).

Realiza-se o exame anatomopatológico para o diagnóstico diferencial destas lesões. A displasia fibrosa não apresenta cápsula ao contrário do fibroma ossificante (Alves et al., 2002).

As trabéculas osteoides geralmente são maduras, com osteoblastos em suas bordas, que são importantes para fazer o diagnóstico diferencial das trabéculas ósseas da displasia fibrosa, que se apresentam geralmente imaturas (Alves et al., 2002).

A transformação maligna em ambos os casos é rara e o tratamento de ambas é cirúrgico, com remoção completa, tendo a possibilidade de recidiva e não se apresentam radiosensíveis (Alves et al., 2002).

Apesar do fibroma ossificante ter crescimento lento, localmente pode ter um comportamento mais agressivo. A displasia tem um comportamento benigno e nem sempre se usa uma cirurgia radical (Alves et al., 2002).

2.3.2. Outros diagnósticos diferenciais relativamente à Displasia Fibrosa

Num estado precoce a displasia fibrosa deve ser diferenciada de um granuloma de células gigantes. Este tipo de granuloma surge com mais frequência na região anterior da mandíbula e resulta geralmente numa expansão indolor do osso e aparece radiograficamente com defeitos radiolúcidos uniloculares ou multiloculares, bem delineados (Singer, Mupparapu e Rinaggio, 2004).

A displasia fibrosa também pode imitar a doença de Paget no osso durante o exame clínico, especialmente se o paciente com displasia fibrosa não apresentar essa condição tarde (a partir da quarta década de vida) (Singer Mupparapu e Rinaggio, 2004).

A doença de Paget tem predileção por uma população mais velha, tendo determinados aspetos radiográficos e clínicos a ajudar a distinguir esta lesão de lesões radiograficamente semelhantes. Estas características incluem espessamento das corticais, aparência de algodão hidrófilo do osso envolvido e aumento dos níveis de fosfatase alcalina no sangue (Singer, Mupparapu e Rinaggio, 2004).

Clinicamente a maneira mais fácil de distinguir a doença de Paget da displasia fibrosa, é que tem tendência a ocorrer bilateralmente na maxila e a displasia só afeta um lado (Singer, Mupparapu e Rinaggio, 2004).

Histologicamente a doença de Paget exhibe vários trabeculados ósseos com proeminentes linhas de reversão mostrando simultaneamente a atividade osteoblástica e osteoclástica (Singer, Mupparapu e Rinaggio, 2004).

Por sua vez, a osteomielite pode-se assemelhar à displasia fibrosa num estágio inicial, principalmente se estiver associado a edema. Geralmente, sinais inflamatórios e a presença de drenagem dos tratos sinusais são indicadores de osteomielite (Singer, Mupparapu e Rinaggio, 2004).

A osteomielite crónica sobreposta à displasia fibrosa pode simular uma lesão maligna, mesmo quando se utiliza a ressonância magnética. Chang e outros descreveram uma

criança do sexo feminino com seis anos de idade que apresentava uma dor local sobre o queixo do lado direito depois de um trauma severo. A lesão primariamente foi diagnosticada como osteomielite crônica, mas depois de falhar o tratamento com antibiótico, suspeitou-se de um tumor maligno. Realizaram uma biopsia um ano mais tarde e veio a confirmar o diagnóstico de displasia fibrosa da mandíbula associado a uma osteomielite crônica (Singer, Mupparapu e Rinaggio, 2004).

A osteomielite esclerosante difusa é uma seqüela de infecção crônica e inflamação da mandíbula. Radiograficamente está representado com uma radiopacidade mal definida, muitas vezes englobando largas áreas de osso, que podem exibir pequenas zonas radiolúcidas (Singer, Mupparapu e Rinaggio, 2004).

Histologicamente a osteomielite esclerosante apresenta osso esclerótico revelando áreas alternadas de aposição e reabsorção. Entre o trabeculado ósseo encontra-se tecido conjuntivo fibroso infiltrado por células inflamatórias crônicas (Singer, Mupparapu e Rinaggio, 2004).

A displasia fibrosa pode ser geralmente diferenciada do osteossarcoma com uma análise radiográfica. As características radiográficas do osteossarcoma são estrias ortorradiais, destruição do córtex, ampliação dos espaços do ligamento periodontal e destruição da lâmina dura. (França et al, 2011; Singer, Mupparapu e Rinaggio, 2004).

Na figura 1 observa-se uma vista panorâmica que mostra a lesão num sentido anteroposterior e inferior da displasia fibrosa.



Figura 1 – Vista panorâmica mostrando a extensão anteroposterior e inferior da lesão (Singer, Mupparapu e Rinaggio, 2004).

2.4.Características Clínicas

Epidemiologicamente, esta patologia atinge pacientes jovens e há maior predileção em pacientes do sexo feminino e de cor branca. Tem tendência a estabilizar após a puberdade e apresenta uma recidiva de 37% dos casos em adultos (Júnior e Pereira 2010; Alves et al., 2002).

A displasia fibrosa monostótica revela maior prevalência na maxila do que na mandíbula. O paciente clinicamente pode apresentar simetria facial devido a um aumento do volume ou até mesmo abaulamento dos maxilares. A expansão óssea na maior parte dos casos é coberta por mucosa íntegra, apresentando uma cor normal e raramente rompe o periósteo (Júnior e Pereira, 2010).

Cerca de 10 a 30% das formas monostóticas e 50 a 100% das formas poliestóticas, possuem envolvimento da cabeça e do pescoço. O maxilar é a região de predileção, seguido dos ossos frontal e etmóide. Em 1962 Leed e Seaman identificaram o osso frontal e o esfenoidal como os usualmente mais envolvidos (Santos et al., 2010).

A displasia fibrosa geralmente é assintomática pois apresenta um crescimento lento, mas algumas vezes manifesta-se com cefaleia e dor. Os sinais e sintomas dependem da área afetada, podendo ocorrer: obstrução nasal, alterações na respiração, sinusite, perda de audição, dores de cabeça, distopia, diplopia, disestesia, proptose e perda da visão (Santos et al., 2010).

Geralmente há deformidades crânio-faciais, proptose, juntamente com outras complicações oculares, como ceratite secundária a exposição, restrição de movimentação ocular resultando em diplopia, epífora, blefaroptose e perda do campo visual. Quando há envolvimento do seio esfenoidal pode haver um comprometimento do canal ótico (Alves et al., 2002).

Quando existe esta patologia os dentes apresentam-se bem aderidos, podendo contudo serem deslocados pela massa óssea, assim pode surgir inclinação, alinhamento inadequado ou um deslocamento dentário causado pela expansão da lesão levando a sensibilidade (Neville et al., 2004; Shafer, Hine e Tomich, 1987).

A má-oclusão dentária é a desordem mais comum, podendo também haver rotação dentária mas também, hipoplasia e hipomineralização de esmalte, taurodontia, retenção dos dentes decíduos, atrição e aumento nos índices de cárie (Slutzky-Golberg e Heling, 2007).

2.5.Lesões esqueléticas

As lesões focais da displasia fibrosa são mosaicos somáticos, e a severidade e extensão das lesões ósseas é devido a uma proporção da função entre células mutadas e osteoblastos normais (Feller et al., 2009).

A componente celular das lesões das lesões ósseas de displasia fibrosa compromete as células mesenquimais da linhagem osteogénica (Feller et al., 2009).

As células mutadas são pouco diferenciadas, apresentando osteoblastos com deficiência funcional mas com um aumento da taxa de proliferação e capazes de produzir matriz

extracelular e tecido ósseo. Contudo, o tecido ósseo tem uma organização e composição anormal (Feller et al., 2009).

Na displasia fibrosa a matriz óssea tem um déficit de osteopontina e no osso sialoproteína (BSP), comparativamente com o osso normal. A BSP é um marcador de diferenciação de células osteoblásticas e a sua expressão é necessária para a mineralização (Feller et al., 2009).

As lesões de osso por displasia fibrosa indicam um déficit na mineralização, que pode ser definido como uma osteomalácia localizada. O osso normal mineralizado localizado junto à lesão mostra uma concentração de minerais relativamente baixo. Contudo, em pessoas com displasia fibrosa, os ossos que não estão afetados pela displasia não sofrem mudanças osteomalácicas (Feller et al., 2009).

Ossos com displasia fibrosa revelam uma atividade osteoclástica aumentada e os marcadores de reabsorção óssea podem estar elevados em algumas pessoas afetadas (Feller et al., 2009).

A displasia fibrosa é caracterizada por um aumento de reabsorção óssea e por uma pobre mineralização (Feller et al., 2009).

2.6.Caraterísticas Radiográficas

Os métodos de imagens são de extrema importância para a caracterização da lesão e análise da expansão da mesma, servindo como auxílio no planejamento cirúrgico e seguimento longitudinal dos paciente operados (Soares et al., 2009).

Achados radiológico, normalmente caracterizados com um aspeto de “vidro despolido” refletem a morfologia da doença e varia de acordo com a quantidade de calcificação e fibrose (Junior et al., 2004).

A displasia fibrosa pode ter uma avaliação através da radiografia convencional, pela cintilografia, ressonância magnética e Tomografia computadorizada. A Tomografia computadorizada é o exame de eleição nas lesões crânio-faciais pois demonstra com maior exatidão a extensão e a radiodensidade da lesão, sendo fundamental num planeamento cirúrgico (Santos et al., 2010).

2.6.1. Radiologia Convencional

Em 1957, Fries descreveu radiologicamente três formas de displasia fibrosa, sendo elas:

- Pagetóide – semelhante ao aspeto na doença de Paget, contendo expansão óssea e áreas com imagens radiolúcidas e radiopacas.
- Esclerótico – há um aumento de densidade homogénea com expansão óssea.
- Semelhante a cisto - Maioritariamente unilocular, parecido a um cisto, e com uma fina margem esclerótica

Os aspetos radiográficos vão estar relacionados com o estágio de desenvolvimento da lesão (deposição e disposição do tecido fibro-ósseo) (Santos et al., 2010).

A principal característica radiográfica é uma opacidade fina, com aspeto de “vidro despolido” ou “vidro tosco” devido a sobreposição de uma miríade de trabéculas ósseas mal calcificadas, colocadas de forma mal organizada. Estas lesões não são bem demarcadas, misturando-se com as margens do osso adjacente sadio, o que torna difícil ver os limites da lesão. Em alguns casos a displasia fibrosa pode manifestar-se na forma de imagens radiolúcidas uni ou multiloculares, ou mesmo uma imagem mista com aspeto pagetoide (Santos et al., 2010).

Com o aspeto de “vidro despolido”, a forma mais comum, é bastante sugestivo de displasia fibrosa (Santos et al., 2010).

Os exames radiográficos revelam que as lesões tornam-se mais calcificadas com a idade do paciente. A alteração da lâmina dura, o estreitamento do ligamento periodontal e deslocamento do canal mandibular com inversão da curvatura na região de ângulo da mandíbula, são sinais patognomônicos desta lesão, pois em outras lesões o canal mandibular tende a deslocar-se para baixo. Normalmente não há reabsorção das raízes dentárias (Pagotto e Mariani, 2009).



Figura 2– Radiografia panorâmica pré-operatória mostrando lesão radiopaca com aspecto de vidro despolido e limites indefinidos na hemimaxila esquerda (Júnior e Pereira,2010)

Obisesan et al (1977), efetuaram um estudo em que realizaram uma análise radiográfica de 25 pacientes, sendo 8 homens e 17 mulheres, onde estava comprovado o diagnóstico de displasia fibrosa. Concluíram que as lesões podem ser de seis tipos: pele de laranja, placas em forma de espiral, esclerótica difusa, quistos (multilocular e unilocular), pagetóide e tipo calcário. O mais comum foi pele de laranja (40%), seguido de placas (20%), quistos (16%) e por fim a esclerótica (12%).

2.6.2. Tomografia computadorizada

A tomografia computadorizada tem uma acurácia superior à radiografia simples promovendo uma visualização mais detalhada da extensão da displasia (Junior et al., 2004; Soares et al., 2009).

A principal vantagem da tomografia computadorizada é permitir o estudo de seções transversais, permitindo ampliar o que existe na radiografia convencional, passando de imagens em duas dimensões com estruturas sobrepostas para imagens a 3 dimensões. Outra grande vantagem é a maior distinção entre dois tecidos. Na tomografia computadorizada podem-se distinguir até 0,5% de diferença de densidade de tecidos, contrastando com a radiologia convencional que se situa nos 5% (Junior et al., 2004).

Entre os métodos de imagem, a tomografia computadorizada é o mais usado para demonstrar a radiodensidade e a extensão que a displasia fibrosa tem nos ossos, tendo assim, uma importância fundamental no planeamento cirúrgico e para um posterior seguimento dos pacientes (Junior et al., 2010).

A tomografia computadorizada é mais útil para o diagnóstico da displasia dos seios paranasais e a ressonância magnética apresenta melhor definição do canal ótico e do vértice orbitário (Infante, Goldman e Rapoport, 2004).

Os achados da tomografia computadorizada da displasia fibrosa podem variar, consoante a quantidade de tecido ósseo que estiver presente na lesão. Assim sendo pode-se dividir em três padrões de acometimento, sendo eles: o esclerótico, o cístico ou o misto. O padrão misto é o mais encontrado e é caracterizado por ter áreas escleróticas associadas a áreas císticas. O padrão cístico é caracterizado por áreas císticas ovaladas, possuindo bordas escleróticas. O padrão esclerótico é o mais comum em pacientes mais jovens e radiograficamente apresenta opacidades em “vidro fosco” e expansão óssea (Botelho et al., 2006).

A tomografia é muito útil para uma avaliação de estenose de conduto auditivo externo, envolvimento de estruturas do ouvido médio, presença associada de colesteatoma e extensão para o nervo facial (Junior et al., 2004).

Houve um estudo realizado entre 1991 e 2002 de Botelho et al., 2006 em que foram analisados 14 exames de tomografia computadorizada de crânio e face de pacientes com displasia fibrosa. Sete pacientes eram do sexo masculino e sete eram do sexo feminino, com idades compreendidas entre os 8 e os 33 anos. Antes de realizar estas tomografias os pacientes não foram sujeitos a qualquer tratamento. A apresentação radiológica predominante está expressa na seguinte tabela:

Padrão tomográfico	Incidência (n=14)	(%)
Misto	8	57,1%
Cístico	2	14,3%
Esclerótico	4	28,6%

Tabela 1- Padrão tomográfico predominante num estudo realizado com 14 pessoas (Botelho et al., 2006).

Nesse mesmo estudo foram avaliados o número de ossos acometidos pela displasia fibrosa e os resultados foram os seguintes:

Ossos acometidos	Incidência (n=14)	(%)
Entre 1 e 3 ossos	5	(35,4%)
Entre 4 e 6 ossos	4	(28,6%)
Entre 7 e 9 ossos	5	(35,4%)

Tabela 2- Número de ossos acometidos pela displasia fibrosa (Botelho et al., 2006).

As lesões maxilares habitualmente vão envolver e obliterar o seio maxilar parcial ou totalmente. Pode-se controlar o grau de comprometimento do seio maxilar através de uma incidência pósterio-anterior de Waters ou de uma tomografia computadorizada em cortes coronal e axial. A imagem da tomografia computadorizada da displasia fibrosa revela diferentes aspectos, estando relacionado com a proporção dos componentes fibrosos e ósseos, alterando a densidade óssea local. Reconstruções multiplanares revelam lesões densas, com aparência esclerótica e heterogênea e com irregularidades nas bordas da lesão (Pagotto e Mariani, 2009).

Martins et al, 2010 relatam um caso em que uma tomografia com cortes axiais e 3D revelou lesão intra-óssea com expansão assimétrica da cortical lateral e medial do lado esquerdo do corpo mandibular, sem evidência de perfuração das corticais ósseas. A área a ser removida da displasia fibrosa foi obtida por medida do diâmetro e espessura da lesão na tomografia computadorizada, por meio de cortes nos planos axiais e coronal com filtros específicos para osso e tecidos moles. A espessura da lesão no sentido vestibulo-lingual foi conseguida através da medida da distância entre as corticais lingual e vestibular. Estas medidas foram transferidas para o trans-operatório, mas a lesão não apresentava limites definidos, então nestas situações corre-se o risco de remover tecido lesionado além ou aquém do que foi planejado, podendo ter como resultado um déficit funcional ou estético do paciente. Neste caso, a maneira mais eficaz e segura de obter

uma boa intervenção foi ter a anatomia contígua da região como guia para obter maior segurança na ressecção da lesão (Martins et al., 2010).

A tomografia é um grande método auxiliar, mas como mostra o estudo, não é o único a que devemos recorrer. Em caso de não ser suficiente ou de apresentar certos riscos podemos recorrer sempre a anatomia do local como guia para preservar o paciente de problemas futuros pós cirúrgicos. Contudo, é indispensável, para aumentar a fidelidade anatômica e melhorar a visualização das estruturas afetadas (Martins et al., 2010).



Figura 3 -Tomografia computadorizada em 3D, mostrando áreas de rarefação óssea (Flores et al., 2010)

2.7. Manifestações neurológicas

A displasia fibrosa quando atinge o crânio, geralmente apresenta-se no osso frontal. Nesta localização pode desencadear exoftalmia, exoftalmia e transtornos visuais devido ao crescimento da lesão até á órbita. Tem sido já descrito o envolvimento do parênquima e assim surge as crises epiléticas (Caballero, 2006)

As imagens da tomografia computadorizada craniana mostram um díploe alargado convexo com um padrão em vidro fosco sem romper as tábuas e com um deslocamento da externa para fora (Caballero, 2006).

Na ressonância magnética em sequências T_1 tem uma intensidade que varia de baixa a média, similar á do músculo. Em T_2 também apresenta baixa intensidade devido ao colagénio contido no osso (Caballero, 2006).

O paciente quando procura os serviços de Neurologia pode apresentar uma assimetria facial por protusão do osso frontal esquerdo, tendo já esta lesão uma evolução de 20 anos. O paciente não apresenta lesão cutânea. Na tomografia computadorizada craniana consegue-se perceber uma alteração no osso frontal esquerdo, evidenciando-se um aumento da díploe com padrão de vidro fosco que insufla as corticais sem rompê-las. Neste tipo de lesões não há presença de imagens quísticas (Caballero, 2006).

Para confirmar o diagnóstico de displasia fibrosa a biópsia pode ser um meio auxiliar bastante efetivo (Caballero, 2006).

Alterações ósseas do crânio muitas vezes estão associadas a manifestações neurológicas. As manifestações neurológicas provocadas pela displasia fibrosa variam em função da região acometida (Freitas et al., 1989).

Foi realizado um estudo em 1989, com oito casos de displasia fibrosa de ossos do crânio que foram internados no Serviço de Neurologia e Neurocirurgia Professor Mário Coutinho, durante um período de dezanove anos (1964-1983), todos apresentando manifestações neurológicas. A tabela seguinte apresenta os dados obtidos.

Displasia Fibrosa Monostótica

Caso	Idade	Género	Sintoma	Localização	Cirurgia
1	48	F	Tumoração; Cefaleia; Perda Visual	Frontal; Esfenóide; Parietal	Sim
2	18	M	Tumoração; Cefaleia; Proptose	Frontal; Esfenóide	Sim
3	16	M	Cefaleia; Perda Visual	Frontal	Sim
4	18	M	Tumoração; Cefaleia	Parietal	Sim
5	55	F	Tumoração; Cefaleia; Perda Visual	Esfenóide; Etmóide	Sim
6	37	F	Tumoração	Frontal; Temporal	Não
7	10	F	Tumoração; Cefaleia; Perda Visual; Proptose	Frontal; Temporal	Não
8	18	F	Tumoração; Cefaleia	Frontal/ Temporal	Sim

Tabela 3 - Pacientes com displasia fibrosa com manifestações neurológicas que foram estudados (Freitas et al., 1989).

As lesões predominaram no osso frontal (75%), e com menor incidência no parietal (25%). A forma monostótica foi encontrada em um caso, estando a variação poliostótica em maior número.

A cefaleia foi a manifestação neurológica mais comum (87,5%), em seguida a alteração da acuidade visual (50%), e por último a exoftalmia (25%). O tumor ósseo craniano

esteve presente na maioria dos casos (87,5%) que corresponde aos que apresentavam displasia fibrosa na calota craniana.

Nos pacientes que apresentavam queixas neurológicas, seis foram submetidos a uma intervenção neurocirúrgica, onde em três pacientes se efetuou a remoção total da lesão. Nos outros três não foi possível a remoção completa devido à invasão da base do crânio (em dois casos), ou devido a sangramento transoperatório excessivo (observado em um caso).

Dos seis pacientes operados, quatro deles tinham queixas visuais, três deles melhoraram significativamente dos distúrbios oftalmológicos que apresentavam.

Em nenhum destes casos, após um seguimento que variou de 2 a 16 anos, houve uma recidiva ou piora dos sintomas que estavam anteriormente presentes.

2.8.Caraterísticas Histopatológicas

A displasia fibrosa histologicamente é uma lesão gerada por quantidades variáveis de tecido conjuntivo fibroso e trabéculas ósseas neoformadas. As lesões jovens revelam tecido conjuntivo muito vascularizado, e as lesões avançadas apresentam hipovascularização. As trabéculas ósseas não estão ligadas entre si e tem formas curvilíneas que lembram a letra C, ou apresentam formas variáveis lembrando a escrita chinesa (Pagotto e Mariani, 2009).

O padrão histológico é correspondente ao estágio de desenvolvimento da doença (Ferraz e Nogueira, 1998).

Por vezes consegue-se observar a presença de linfócitos, áreas de hemorragia, células xantomatosas e células gigantes multinucleadas (Pagotto e Mariani, 2009).

Pode-se observar um estroma fibroso celular, com proliferação de fibroblastos entre fibras de colagénio entrelaçadas e delicadas (Simonato et al., 2009).

Displasia Fibrosa Monostótica

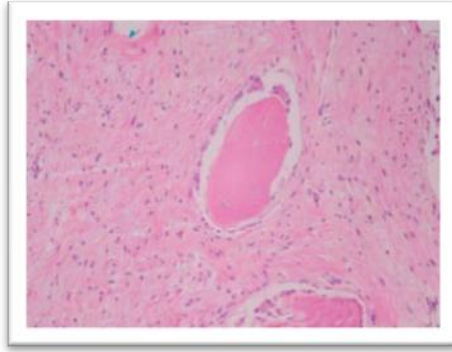


Figura 4- Corte histológico da lesão enfatiza estroma fibrosa ao redor da trabécula óssea imatura (Júnior e Pereira, 2010).

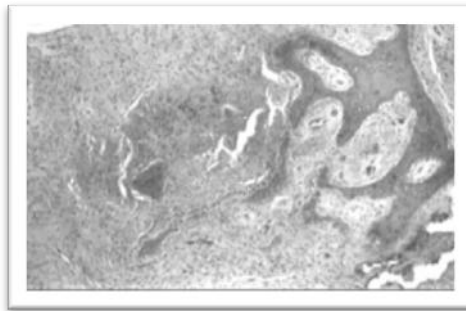


Figura 5- Aspeto de caracteres chineses (Alves et al., 2002).

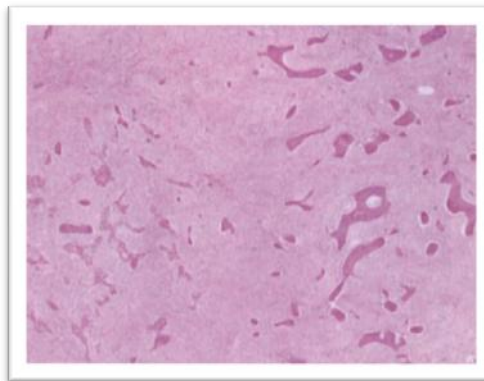


Figura 6- Cortes histológicos de displasia fibrosa. Ampliação X30 coloração hematoxilina-eosina.

Displasia Fibrosa Monostótica



Figura 7- Tecido ósseo bem formado na direita e mal formado na esquerda.

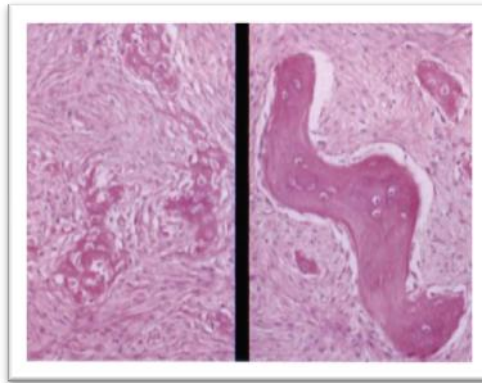


Figura 8- amplificação X150 mostra o contraste de tecido bem formado a direita e mal formado na esquerda.

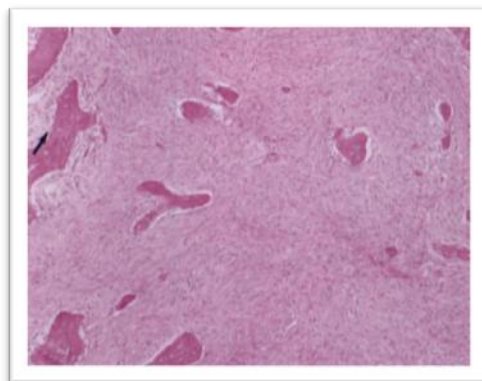


Figura 9- ampliação X75. Células osteoblásticas à volta das trabéculas no canto superior esquerdo e um subtil padrão de fibroblastos na parte inferior a direita (Kransdorf, Moser e Gilkey, 1990) (Cedido gentilmente pela AFIP).

Os resultados morfológicos foram os seguintes: massa de tecido conjuntivo frouxo, com trabéculas irregulares de tecido ósseo no seu interior, às vezes bem delimitadas. Na periferia das trabéculas, há locais com osteoide e osteoblastos delimitando as trabéculas ósseas. Também pode haver a presença de um osteoclasto na região periférica da trabécula, contendo algumas destas células nas lacunas de Howship (Kransdorf, Moser e Gilkey, 1990).

2.9. Características Histoquímicas

- Técnica de Von Kossa: as trabéculas ósseas encontram-se coradas de negro devido á precipitação da prata e apresentam limites irregulares. Há um aspeto granuloso, em especial nas áreas periféricas das trabéculas. Nas áreas dos osteoide não há presença de coloração negra (Ferraz e Nogueira, 1998).
- Técnica de Purpurina: apresenta trabéculas calcificadas coradas de rosa, estando umas bem delimitadas e outras com limites irregulares. Há presença de aspeto granuloso no interior de algumas trabéculas e algumas contém osteoplastos vazios (Ferraz e Nogueira, 1998).

2.10. Características Bioquímicas

Os níveis séricos de paratormona, fosfato e cálcio geralmente apresentam-se normais. A fosfatase alcalina pode estar aumentada até 25% nos pacientes com a forma monostótica, e aumentada em 70% nos pacientes com a doença na sua forma poliestótica. A hidroxipolina, nos pacientes com a forma severa da doença, pode-se apresentar aumentada (Orten e Hanna, 1999).

2.11. Complicações

A displasia fibrosa raramente sofre transformação maligna (1%). Esta mudança é caracterizada clinicamente por um aumento de dor (provavelmente numa área que anteriormente era assintomática), por uma deteção inicial ou por um posterior alargamento de massa de tecidos moles (Kransdorf, Moser e Gilkey, 1990).

A transformação maligna pode ser suspeitada devido a uma alteração no aspeto radiológico da lesão. Tomemos como exemplo áreas que anteriormente apareciam mineralizadas na radiografia, pode tornar-se lítico, e áreas de reação periosteal ou de ruptura cortical com massa de tecido mole associado, pode tornar-se visível (Kransdorf, Moser e Gilkey, 1990).

Sempre que possível deve-se comparar com as imagens anteriormente obtidas (Kransdorf, Moser e Gilkey, 1990).

Todos esses achados indicam uma alteração da atividade biológica e, regra geral, deverá excluir-se um diagnóstico de uma transformação maligna (Kransdorf, Moser e Gilkey, 1990).

A mais comum transformação em malignidade é o osteossarcoma, seguido do fibrossarcoma e do condrossarcoma. A malignização irá complicar tanto os casos de displasia fibrosa monostótica quanto os de displasia fibrosa poliestótica (Kransdorf, Moser e Gilkey, 1990).

A incidência de transformações malignas é maior nas lesões craniofaciais monostóticas. Pacientes assintomáticos devem ser seguidos regularmente para se salvaguardarem de um falso diagnóstico (Atalar e Ozum, 2009).

Em caso de suspeita de malignidade deve-se efetuar uma biópsia (Atalar e Ozum, 2009).

O acompanhamento clínico exaustivo nestas circunstâncias é pedra basilar no sucesso terapêutico promotor de um aumento da sobrevivência e da qualidade de vida.

2.12. Tratamento

A cirurgia está recomendada quando existem sinais clínicos significantes. Não se justifica realizar uma intervenção cirúrgica pela simples presença da lesão. Não há tratamento conservador para controlar a displasia fibrosa (Junior et al., 2004).

Se a lesão for assintomática, sem progressão e que não cause deformidades ou moleste a função deve-se simplesmente monitorizá-la (Feller et al., 2009).

Deve-se controlar a atividade e a evolução da patologia através de tomografia computadorizada e de cintilografia óssea. Deve-se observar se aparecem novos sintomas, como perda de visão, diplopia ou sensação de dor (Cancino, Weismann e Oliveira, 2002).

Em caso de se restringir somente a uma deformidade estética pode-se realizar uma curetagem, mas esse procedimento não invalida o risco de recidiva (Cancino, Weismann e Oliveira, 2002).

São três os objetivos nos procedimentos cirúrgicos, sendo eles: a restauração da função, a restituição da estética e a prevenção de complicações. Geralmente existe um bom prognóstico (Junior et al., 2004).

No caso de ocorrer uma recidiva, pode-se realizar uma terapia cirúrgica conservadora, devendo esta ser efetuada após o fim da puberdade (Junior e Pereira, 2010).

Podem ser realizadas cirurgias remodeladoras sequenciais até haver uma estabilização da lesão. Quando surge agudização do processo, em que existe um reinício de crescimento ósseo e um aumento das trabéculas, optam por um tratamento clínico mais conservador com a administração de pamidronato e alendronato (Santos e Lucia, 2009).

O tratamento cirúrgico com ostectomia e plastia óssea só deverá ser realizado se houver transtornos funcionais e ou estéticos (Pagotto e Mariani, 2009).

O acompanhamento clínico e radiográfico é muito importante para se detetar possíveis recidivas ou alterações malignas em estágios iniciais (Simonato et al., 2009).

2.12.1. Fármacos utilizados

Os bifosfonatos são classificados como drogas anti-reabsortivas, visto inibirem a reabsorção óssea e por possuírem propriedades antiangiogénicas potentes. Estes medicamentos são um sucesso para várias doenças metabólicas e oncológicas que envolvem o esqueleto, como por exemplo: hipercalcemia associado a malignização, osteoporose, mieloma múltiplo, doença de Paget, metástases ósseas de cancro de mama, pulmão e próstata (Santos e Lucia, 2009).

Há duas categorias de bifosfonatos: os compostos desprovidos de azoto, como o etidronato e o clodronato, e os bifosfonatos de segunda geração que contém azoto como o alendronato, o pamidronato, o residronato e o zolendronato. Cada um deles possui um mecanismo diferente de ação, mas todos interferem com enzimas da via 3-hidroxi-3-metilglutaril Coa redutase, levando a uma inibição do recrutamento dos osteoclastos para a superfície óssea, inibindo a atividade osteoclástica e diminuindo o ciclo de vida dos osteoclastos conduzindo-os à morte celular (Santos e Lucia, 2009).

O pamidronato intravenoso induz a melhoras radiológicas e bioquímicas e pode também aliviar as dores ósseas nos indivíduos afetados. Este tratamento é bem tolerado mas existe a possibilidade de defeitos na mineralização óssea em pacientes jovens (Atalla et al., 2010).

Estes fármacos (pamidronato e os bifosfonatos) já foram relacionados com a osteonecrose, mas a maior parte dos casos relatados, foram em pacientes que recebiam terapia bifosfonada concomitantemente com quimioterápicos, esteroides e radioterapia, que alteram a homeostasia óssea normal (Santos e Lucia, 2009).

Finalmente, têm surgido artigos a analisar os efeitos da radioterapia no tratamento da displasia fibrosa.

À luz das últimas publicações nesta temática, nesta patologia está contraindicada a radioterapia por possivelmente levar a um aumento da capacidade de transformação maligna, geralmente para sarcoma. Contudo a transformação maligna é observada em 1% dos casos (Junior e Pereira, 2010; Soares et al., 2009).

Nas lesões benignas está sempre contra-indicado a radioterapia (Cancino, Weismann e Oliveira, 2002).

3. Casos Clínicos descritos na literatura

A seguinte tabela demonstra vários casos clínicos presentes na literatura, tendo como referências as manifestações clínicas da displasia fibrosa monostótica, os meios de diagnóstico utilizados para a deteção da displasia e qual a terapêutica implementada.

Autor	Manifestações Clínicas	Meios de diagnóstico	Patologia	Terapêutica implementada
Atalla et al., 2010	Dores ósseas recorrentes, sobretudo no fémur e coluna lombar	radiografia; biópsia; hemograma	Displasia fibrosa	Bifosfonatos
Martins et al., 2010	Assimetria facial	Exame clínico; exame histopatológico	Displasia fibrosa monostótica	Cirurgia
Júnior e Pereira, 2010	Aumento de volume na maxila esquerda, comprometimento funcional e instabilidade protética; crescimento lento	Exame clínico; biópsia incisional; análise histopatológica; exame radiográfico(Orto); tomografia	Displasia fibrosa monostótica	Cirurgia (osteotomia e osteoplastia)
Santos e Lucia, 2009	Aumento do volume do lado esquerdo da face não associado a dor	Exame clínico; ortopantomografia; tomografia	Displasia fibrosa monostótica	Cirurgia (sofreu recidiva passados 6 anos); bifosfonatos

Simonato et al., 2009	Dor na gengiva; aumento indolor na região dos pré-molares superiores direitos	Exame clínico; ortopantomografia; biópsia	Displasia fibrosa monostótica	Controle clínico e radiográfico
Soares et al., 2009	Cefaleia frontal moderada; vertigens e epistaxes há 2 anos; obstrução nasal; exoftalmia à esquerda sem déficit visual	Exame clínico; tomografia; exame histopatológico	Displasia fibrosa	Cirurgia
Pagotto e Mariani, 2008	Aumento de volume na face do lado direito e fundo de sulco vestibular á direita, indolor.	Exame clínico; ortopantomografia; tomografia; biópsia incisional	Displasia fibrosa monostótica da maxila	Cirurgia, com osteotomia e plastia óssea.
Pagotto e Mariani, 2008	Aumento de volume em hemiface à direita, indolor, com 2 anos de evolução	Exame clínico; tomografia	Displasia fibrosa monostótica da maxila	Cirurgia (ostectomia e plastia óssea em região zigomático-maxilar)
Guberman et al., 2008	Aumento do maxilar superior do lado esquerdo	Exame clínico; ortopantomografia; biópsia	Displasia fibrosa monostótica	Cirurgia
Júnior et al., 2004	Hipoacusia unilateral no ouvido esquerdo há 3 anos e um episódio de otorreia	Exame clínico; audiometria tonal; tomografia; exame histopatológico	Displasia fibrosa	Cirurgia
Infante, Goldman e Rapoport, 2004	Aumento agudo da hemiface esquerda	Exame clínico; tomografia; exame histopatológico	Displasia fibrosa monostótica	Cirurgia
Alves et al., 2002	Cefaleia frontal latejante há 2 anos, por vezes acompanhada de vômitos; diminuição da acuidade visual esquerda	Exame clínico; tomografia de seios de face; exame anatomopatológico	Displasia fibrosa	Craniotomia frontal esquerda
Cancino, Weismann e Oliveira, 2002	Aumento do volume lento e indolor do maxilar direito; parestesias na região e problemas visuais	Exame clínico; exame radiográfico de Waters; tomografia	Displasia fibrosa monostótica	Cirurgia
Alves et al., 2002	Sangramento nasal e conjuntivite purulenta	Exame clínico; tomografia dos seios da face; exame	Displasia fibrosa	Cirurgia

		anatomopatológico		
McCluskey et al., 1993	Diplopia; redução da visão do olho esquerdo e dor no quadrante superior do temporal da órbita esquerda	Exame clínico; tomografia; exame histopatológico	Displasia fibrosa monostótica da órbita	Cirurgia

Tabela 4 – Casos clínicos comparando diferentes aspetos dentro do âmbito da displasia fibrosa.

IV. Conclusão

Com base nesta revisão bibliográfica, conclui-se que a etiologia da displasia fibrosa monostótica ainda é desconhecida, porém, defende-se que principalmente se associa a uma mutação pós-zigótica no gene *GNAS 1*, caracterizada pela substituição do osso normal por um tecido fibroso desorganizado.

Baseado nos estudos analisados, a displasia fibrosa tem maior prevalência em crianças e em adultos jovens, apresentando-se como uma patologia de caráter benigno.

Regra geral, como a displasia fibrosa é um processo de crescimento lento, cessa quando a ossificação atinge o seu estágio final, com tendência á estabilização após a puberdade.

Os sinais e sintomas apresentados estão relacionados com a evolução da patologia, sendo os mais frequentemente relatados: diplopia, surdez, obstrução nasal e assimetria facial.

Histologicamente esta patologia é caracterizada por se apresentar em forma de “caracteres chineses”, visto as trabéculas ósseas assumirem formas curvilíneas. Eventualmente poderá haver um aumento da fosfatase alcalina associado.

Radiograficamente, a sua forma usual de apresentação é uma lesão radiopaca com aspecto de vidro despolido.

As manifestações neurológicas nem sempre estão presentes, dependendo da região que a patologia acomete. Essas manifestações estão associadas a alterações ósseas do crânio. Pode-se destacar como manifestação mais comum a cefaleia.

Nesta patologia é de extrema importância o seu diagnóstico diferencial, salientando o fibroma ossificante, sendo o que mais se assemelha devido às suas características clínicas, anatomopatológicas e radiológicas semelhantes.

O tratamento desta patologia depende da sua localização e tamanho. Os casos em que não afeta função nem estética deverá fazer-se simplesmente um acompanhamento. Por sua vez, em lesões maiores recorre-se a cirurgia, podendo ser uma osteoplastia, tentando corrigir os defeitos que a lesão causou, ou em casos em que a lesão é mais extensa a cirurgia vai ser menos conservadora, casos esses em que há deformidade facial e risco de fratura. No caso de se optar pela cirurgia é de extrema importância o papel da tomografia computadorizada craniana para caracterizar a expansão tumoral e auxiliar no planeamento da cirurgia. A terapêutica farmacológica, recorrendo ao uso de bifosfonatos, apresenta-se como uma alternativa à cirurgia. Não deverão ser efetuados tratamentos radioterápicos, devido ao fato de aumentar o potencial de transformação maligna.

Na literatura foram relatados casos de recidiva, sendo mais frequente em pacientes jovens.

Face ao exposto, importa salientar a importância do diagnóstico diferencial e o crucial papel de um acompanhamento clínico exaustivo face ao potencial de recidiva e transformação maligna destas lesões. O Médico Dentista assume uma posição privilegiada para incluir a equipa multidisciplinar no diagnóstico, tratamento e acompanhamento da displasia fibrosa monostótica.

V. Bibliografia

Alves, A. L. et al. (2002). Displasia fibrosa: relato de três casos, *Revista Brasileira Otorrinolaringologia*, 68, pp. 288-292.

Antunes, A. A., Filho, J. R. e Antunes, A. P. (2003). Displasia fibrosa óssea: estudo retrospectivo – revisão de literatura, *Revista Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço*, 33, pp. 21-26.

Atalar, A. e Ozum, U. (2009). Monostotic Fibrous of the Clivus: Imaging Findings, *Turkish Neurosurgery*, 20, pp.77-81

Atalla, A. et al. (2010). Displasia Fibrosa: relato de caso e revisão de literatura, *Revista Médica de Minas Gerais*, pp. 399-403.

Botelho, R. A. et al. (2006). Características tomográficas da displasia fibrosa craniofacial: estudo retrospectivo de 14 casos, *Radiologia Brasileira*, 39 (4), pp.269-272.

Caballero, P. E. (2006). Hallazgos neurorradiológicos en la displasia fibrosa monostótica, *Revista de Neurologia*, 42 (6), pp.366-367.

Cancino, C. M. H., Weismann, R. e Oliveira, M. G. (2002). Displasia fibrosa monostótica: Relato de un caso clínico, *Revista Cubana Estomatologia*, 39, pp. 417-426.

Cohen, M. e Howell, R.E. (1999). Etiology of fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome, *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 25, pp. 366-371.

Feller, L., et al. (2009). The nature of fibrous dysplasia, *Head and Face Medicine*, 5.

Ferraz, T. M. e Nogueira, T. O. (1998). Histoquímica dos tecidos mineralizados nas lesões de displasia fibrosa e fibroma cemento-ossificante periférico, *Revista de Odontologia*, 27 (1), pp. 87-98.

Flores, J. A. M. et al. (2010). Displasia fibrosa da mandíbula, *Revista da Associação Médica do Rio Grande do Sul*, 54 (1), pp. 77-80.

França, D. C. C., et al. (2011). Fibroma ossificante periférico: relato de um caso, *Revista de Cirurgia de Traumatologia de Buco-Maxilo-Facial*, 11, pp. 9-12.

Freitas, P. E. et al. (1989). Fibrous dysplasia of the skull: neurological manifestations, *Arquivo Neuro-Psiquiatria*, 47, pp. 187-191.

Fries, J. W. (1957). The roentgen features of fibrous dysplasia of the skull and facial bones: a critical analyses of 39 pathologically proved cases, *American Journal of Roentgenology, Radium Therapy and Nuclear Medicine*, 77 (1).

Guberman, C., et al. (2008). Displasia fibrosa monostótica del adulto en maxilar superior, *Revista del Ateneo Argentino de Odontologia*, 47, pp. 10-12.

Infante, V. P., Goldman, R. S. e Rapoport, A. (2004). Displasia fibrosa da maxila: relato de um caso, *Revista Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço*, 34, pp. 47-48.

Júnior, A. J. A. P. e Pereira, F. L. (2010). Displasia fibrosa monostótica: relato de caso de uma recidiva, *Revista Brasileira de Cirurgia Buco-Maxilo-Facial*, 10, pp. 63-68.

Junior, S. V. et al. (2004). Displasia fibrosa do osso temporal: Relato de caso e revisão da literatura, *Revista Brasileira Otorrinolaringologia*, 70, pp. 828-831.

Kransdorf, M. J., Moser, R. P. e Gilkey, F. W. (1990). Fibrous Dysplasia, *Radiographics*, pp. 519-537.

Marie, P. J. et al. (1997). Increased Proliferation of Osteoblastic Cells Expressing the Activating G Mutation in Monostotic and Polyostotic Fibrous Dysplasia, *American Journal of Pathology*, 150.

Martins, C. A. M., et al. (2010). Displasia Fibrosa Monostótica: um desafio terapêutico, *Odontologia Clínico.-Científica*, 9, pp. 385-388.

McCluskey, P. et al. (1993). Monostotic fibrous dysplasia of the orbit: an unusual lacrimal fossa mass, *British Journal of Ophthalmology*, 77, pp. 54-56.

Neville, B. W., et al. (2004). *Patologia oral e maxilofacial*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2ªEd., pp. 530-533.

Obisesan, A. A. et al. (1977). The radiologic features of fibrous dysplasia of the craniofacial bones, *Oral Surgery, Oral Medicine and Oral Pathology*, 44 (6).

Orten, S. S. e Hanna, E. (1999). Fibrous Dysplasia: Biology and indications for surgery, *Operative Techniques in Otolaryngology- Head and Neck Surgery*, 10, pp.109-112.

Pagotto, L. E. C. e Mariani, P. B. (2009). Displasia fibrosa monostótica da maxila: revisão da literatura e relato de 2 casos, *Revista cirurgia traumatologia buco-maxilofacial*, 9, pp.23-32.

Ramalhão, J., Mesquita, P. e Medeiros, L. (2000). Displasia fibrosa: revisão bibliográfica, *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*, 41, pp. 99-103.

Santos, J. S., et al. (2010). Displasia fibrosa osteoplastia com acesso Weber-Ferguson Relato de caso, *Revista Cirurgia Traumatologia Buco-Maxilo-Facial*, 10, pp.73-80.

Santos, M. R. T. e Lucia, M. B. I. (2009). Displasia fibrosa monostótica em paciente com hipotireoidismo congênito, *Arquivo de Ciência da Saúde*, 16 (3), pp.130-133.

Santos, T. S. et al. (2007). Lesões fibro-ósseas benignas dos maxilares: estudo epidemiológico de 112 casos, *Revista Brasileira Cirurgia Cabeça e Pescoço*, 36, pp. 209-211.

Sebastián, J. V. B. et al. (1995). *Medicina Oral*. Barcelona, Masson S.A.

Shafer, W. G., Hine, M. K, L. B. e Tomich, C. E. (1987). *Tratado de Patologia Bucal*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 4ª Ed, pp. 642-647.

Simonato, L. E., et al. (2009). Displasia fibrosa monostótica: relato de um caso com acompanhamento clínico/radiográfico de 10 anos, *Salusvita*, 8, pp.73-84.

Singer, S. R., Mupparapu, M. e Rinaggio, J. (2004). Clinical and radiographic features of chronic monostotic fibrous dysplasia of the mandible, *Journal of the Canadian Dental Association*, 70, pp. 548-552.

Slutzky-Golberg, I. e Heling, I. (2007). Healing of a Fibrous Dysplastic Lesion in a Permanent Molar after Endodontic Therapy, *Journal Endodontics*, 33, pp. 314-317.

Soares, V. Y. R. et al. (2009). Displasia Fibrosa Recidivante de Antro Maxilar com Invasão de Base do Crânio, *Arquivos Internacionais de Ortorrinolaringologia*, 13, pp. 331-335.

