MARCELO MARTINSON RUIZ

**Estudo retrospectivo das características clínico-demográficas e
histopatológicas e avaliação da imunoexpressão da interleucina-6,
osteocalcina, osteoprotegerina e RANKL na distinção entre a displasia fibrosa
e o fibroma ossificante**

São Paulo

2017

MARCELO MARTINSON RUIZ

**Estudo retrospectivo das características clínico-demográficas e
histopatológicas e avaliação da imunoexpressão da interleucina-6,
osteocalcina, osteoprotegerina e RANKL na distinção entre a displasia fibrosa
e o fibroma ossificante**

Versão Original

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, pelo Programa de Pós-Graduação em Odontologia (Diagnóstico Bucal) para obter o título de Doutor em Ciências.

Orientadora: Profa. Dra. Andréa Lusvarghi Witzel

São Paulo

2017

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo-na-Publicação
Serviço de Documentação Odontológica
Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Ruiz, Marcelo Martinson.

Estudo retrospectivo das características clínico-demográficas e histopatológicas e avaliação da imunoexpressão da interleucina-6, osteocalcina, osteoprotegerina e RANKL na distinção entre a displasia fibrosa e o fibroma ossificante / Marcelo Martinson Ruiz ; orientador Andrea Lusvarghi Witzel. -- São Paulo, 2017.

100 p. : fig., tab.; 30 cm.

Tese (Doutorado) -- Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Área de Concentração: Diagnóstico Bucal -- Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

Versão original

1. Lesões fibro-ósseas benignas. 2. Displasia fibrosa óssea. 3. Fibroma ossificante. 4. Diagnóstico diferencial. I. Witzel, Andrea Lusvarghi. II. Título.

Ruiz MM. Estudo retrospectivo das características clínico-demográficas e histopatológicas e avaliação da imunexpressão da interleucina-6, osteocalcina, osteoprotegerina e RANKL na distinção entre a displasia fibrosa e o fibroma ossificante. Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Aprovado em: / / 2017

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Aos meus pais, Fernando (in memoriam) e Carmen, que dignamente me apresentaram à importância da família, da honestidade e da persistência.

À minha esposa Fabrícia pelo apoio incondicional em todos os momentos, e que sempre me incentivou com seu sorriso e companherismo. E também ao nosso filho, Gabriel, que está a caminho para trazer mais alegria a nossa família.

Finalmente ao meu irmão Fernando, acadêmico por natureza, que me encorajou a trilhar nessa nova jornada.

AGRADECIMENTOS

À Prof.^a Dr.^a Andréa Lusvarghi Witzel, minha orientadora, pela sua dedicação profissional, ensinamentos e orientação serena neste período de convívio.

À Prof.^a Dr.^a Silvia Vanessa Lourenço, professora da Patologia Geral da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo e professora colaboradora do Ambulatório de Estomatologia da Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela confiança e valiosa colaboração na elaboração deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Celso Augusto Lemos Júnior da disciplina de Estomatologia Clínica da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, por todo o apoio e oportunidade de aprendizado.

Ao Prof. Dr. Elio Hitoshi Shinohara exemplo de profissionalismo, ética e caráter, e por ser o principal incentivador pelo meu ingresso na pós-graduação.

À Prof.^a Dr.^a Cláudia Malheiros Coutinho Camillo pela solicitude e apoio na pesquisa com o suporte nos procedimentos laboratoriais.

Ao Ambulatório de Estomatologia da Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que possibilitou a compilação dos dados.

À todos meus colegas de turma da pós-graduação, principalmente ao Fernando Kendi Horikawa e Shajadi Carlos Pardo Kaba, pela amizade e exemplo de conduta profissional.

E finalmente a Laerte Zanon, técnico de laboratório do Departamento de Estomatologia da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, sempre prestativo e vibrante nesses anos de convívio.

“Aprender é a única coisa de que a mente nunca se cansa, nunca tem medo e nunca se arrepende”.

Leonardo da Vinci

RESUMO

Ruiz MM. Estudo retrospectivo das características clínico-demográficas e histopatológicas e avaliação da imunoexpressão da interleucina-6, osteocalcina, osteoprotegerina e RANKL na distinção entre a displasia fibrosa e o fibroma ossificante [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2017. Versão Original.

As lesões fibro-ósseas da região maxilomandibular constituem um grupo heterogêneo de patologias que incluem lesões de desenvolvimento, reativas (displásicas) e neoplásicas, sendo que as duas principais entidades incluídas neste grupo são a displasia fibrosa e o fibroma ossificante. Devido a grande similaridade histológica entre estas patologias a avaliação das características clínicas e imaginológicas, juntamente com os aspectos histopatológicos, são o principal método de diagnóstico diferencial, porém devido a presença de diferentes níveis de maturidade destas patologias, em diversos casos os componentes histológicos assim como seu ordenamento são muito semelhantes. A busca por um processo de diagnóstico histológico mais fundamentado, hoje inexistente, é justificada pela diferença do curso clínico assim como pela eleição do tratamento entre a displasia fibrosa e o fibroma ossificante. Desta forma o propósito deste trabalho foi realizar uma análise retrospectiva descritiva das características clínico-demográficas e histopatológicas, e estabelecer um critério de diagnóstico diferencial que associe algumas características histopatológicas padronizadas juntamente com uma análise imunoistoquímica dos fatores de atividade de remodelação óssea destas lesões. Desta forma foram aplicados diferentes marcadores proteicos e moleculares em casos previamente diagnosticados de displasia fibrosa e fibroma ossificante, objetivando direcionar um critério de diagnóstico mais preciso. Nesse estudo retrospectivo foram avaliados 54 casos, sendo 30 casos de displasia fibrosa e 24 casos de fibroma ossificante, definidos após uma revisão nas análises das lâminas seguindo um padrão com algumas particularidades histomorfológicas para o diagnóstico diferencial. As características histológicas utilizadas para essa diferenciação, baseadas na revisão da literatura, foram: 1- limite entre a lesão e o tecido ósseo adjacente; 2- depósitos esféricos basofílicos (calcificações

cementóides); 3- espaços negativos limítrofes entre o tecido ósseo e o tecido conjuntivo; 4- intensidade da celularidade do estroma e; 5- paralelismo das trabéculas ósseas lesionais. Após a reavaliação das lâminas seguindo a padronização de diferenciação com os cinco critérios histológicos mencionados anteriormente, foram reconsiderados os diagnósticos de 7 lâminas, ou seja 12,96% das amostras apresentaram alteração no diagnóstico anatomopatológico inicial. Posteriormente foram utilizados os seguintes imunomarcadores proteicos e moleculares do metabolismo ósseo em 9 lâminas de fibroma ossificante e em 7 lâminas de displasia fibrosa: interleucina 6 (IL-6), osteoprotegerina (OPG), osteocalcina (OCN) e o ligante do receptor do ativador do fator nuclear Kappa B (RANKL). A imunoexpressão destes marcadores foi observada nos seguintes locais: osteócitos, osteoblastos, osteoclastos e no estroma. Apenas a osteoprotegerina apresentou significância estatística nos osteócitos, osteoblastos e osteoclastos. A osteoprotegerina no estroma e os demais marcadores não apresentaram significância estatística em nenhum dos locais.

Palavras-chave: Lesões fibro-ósseas benignas. Displasia fibrosa. Fibroma ossificante. Diagnóstico diferencial.

ABSTRACT

Ruiz MM. A retrospective study of the clinical and demographic characteristics and histopathologic evaluation and immunohistochemical interleukin-6, osteocalcin, osteoprotegerin and RANKL in the distinction between fibrous dysplasia and ossifying fibroma [thesis]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2017. Original Version.

The fibro-osseous lesions of the maxillomandibular region constitute a heterogeneous group of pathologies that include developmental, reactive (dysplastic) and neoplastic lesions, and the two main entities included in this group are fibrous dysplasia and ossifying fibroma. Due to the great histological similarity between these pathologies the evaluation of the clinical and imaging characteristics, together with the histopathological aspects, are the main method of differential diagnosis, however due to the presence of different levels of maturity of these pathologies, in several cases the histological components as well as their arrangement are very similar. The search for a more substantiated histological diagnosis process, which does not exist today, is justified by the difference in the clinical course as well as by the choice of treatment between fibrous dysplasia and ossifying fibroma. Therefore, the purpose of this study was to perform a descriptive retrospective analysis of the clinical-demographic and histopathological characteristics and to establish a differential diagnosis criterion that associates some standard histopathological characteristics together with an immunohistochemical analysis of the bone remodeling activity factors of these lesions. In this way different molecular and protein markers were applied in previously diagnosed cases of fibrous dysplasia and ossifying fibroma, aiming at directing a more precise diagnosis criterion. In this retrospective study, 54 cases were evaluated, 30 cases of fibrous dysplasia and 24 cases of ossifying fibroma, defined after a review in the analysis of the slides following a pattern with some histomorphological peculiarities for the differential diagnosis. The histological characteristics used for this differentiation, based on the literature review, were: 1- border between the lesion and the adjacent bone tissue; 2- basophilic spherical deposits (cementoid calcifications); 3 - borderline negative spaces between the bone tissue and connective tissue; 4- intensity of stroma

cellularity; 5- parallelism of lesionous trabeculae. After the reassessment of the slides following the standardization of differentiation with the five histological criteria mentioned above, the diagnoses of 7 slides were reconsidered, that is, 12.96% of the samples presented alterations in the initial anatomopathological diagnosis. Subsequently, the following protein and molecular biomarkers of bone metabolism were used on 9 ossifying fibrous slides and on 7 fibrous dysplasia slides: interleukin 6 (IL-6), osteoprotegerin (OPG), osteocalcin (OCN) and the activator receptor ligand Of nuclear factor Kappa B (RANKL). Immunoexpression of these markers was observed at the following sites: osteocytes, osteoblasts, osteoclasts and in the stroma. Only osteoprotegerin presented statistical significance in osteocytes, osteoblasts and osteoclasts. The osteoprotegerin in the stroma and the other markers did not present statistical significance in any of the sites.

Keywords: Benign fibro-osseous lesions. Fibrous dysplasia. Ossifying fibroma.
Differential diagnostic.

LISTA DE FIGURAS

Figura 5.1 - Corte histológico da lâmina 12: demonstrando a presença de calcificações cementóides. H.E. 40X	57
Figura 5.2 - Corte histológico da lâmina 29: demonstrando a presença de calcificações cementóides. H.E. 40X	58
Figura 5.3 - Corte histológico da lâmina 40: demonstrando a presença de calcificações cementóides. H.E. 40X	58
Figura 5.4 - Corte histológico da lâmina 49: demonstrando a presença de calcificações cementóides. H.E. 40X	59
Figura 5.5 - Corte histológico da lâmina 16: demonstrando a falta de identificação do limite entre a lesão e o tecido ósseo adjacente. H.E. 10X	59
Figura 5.6 - Corte histológico da lâmina 22: demonstrando a ausência de limite definido entre lesão e o tecido ósseo adjacente. H.E. 40X	60
Figura 5.7 - Corte histológico da lâmina 44: demonstrando a ausência de calcificações cementóides. H.E. 40X	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 4.1 - Características dos anticorpos	50
Tabela 5.1 - Dados clínicos e diagnósticos histopatológicos	53
Tabela 5.2 - Critérios histopatológicos para revisão das lâminas e diagnósticos revisados	55
Tabela 5.3 - Correlação entre características histológicas e os diagnósticos de DF e FO	62
Tabela 5.4 - Resultados dos diagnósticos histopatológicos após a revisão das lâminas	62
Tabela 5.5 - Imunomarcção da interleucina-6 (IL-6) no estroma, osteócitos, osteoblastos e osteoclastos nos casos de DF e FO	65
Tabela 5.6 - Imunomarcção da osteoprotegerina (OPG) no estroma, osteócitos, osteoblastos e osteoclastos nos casos de DF e FO	66
Tabela 5.7 - Imunomarcção da osteocalcina (OCN) no estroma, osteócitos, osteoblastos e osteoclastos nos casos de DF e FO	66
Tabela 5.8 - Imunomarcção do ligante do receptor ativador do fator nuclear Kappa B (RANKL) no estroma, osteócitos, osteoblastos e osteoclastos nos casos de DF e FO	67
Tabela 5.9 - Correlação entre marcadores/locais e os diagnósticos de DF e FO	68

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BSP	sialoproteína óssea
DF	displasia fibrosa
DFCF	displasia fibrosa craniofacial
DFM	displasia fibrosa monostótica
DFP	displasia fibrosa poliestótica
DOs	displasias ósseas
F	feminino
Fe	feoderma
FO	fibroma ossificante
FOJ	fibroma ossificante juvenil
HE	hematoxilina-eosina
Ind	indeterminado
Le	leucoderma
LFO	lesões fibro-ósseas
M	masculino
MD	mandíbula
Me	melanoderma
MX	maxila
OCN	osteocalcina
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONC	osteonectina
OPG	osteoprotegerina
OPN	osteopontina
RANKL	ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa B
SMA	síndrome de McCune-Albright
TNF	fator de necrose tumoral
Xa	xantoderma

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	17
2.1	TERMINOLOGIA E CLASSIFICAÇÃO DAS LESÕES FIBRO-ÓSSEAS.....	17
2.2	ASPECTOS CLÍNICOS - DISPLASIA FIBROSA E FIBROMA OSSIFICANTE.....	22
2.3	ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS - DISPLASIA FIBROSA E FIBROMA OSSIFICANTE.....	30
2.4	TRATAMENTO - DISPLASIA FIBROSA E FIBROMA OSSIFICANTE	35
2.5	MARCADORES DO METABOLISMO ÓSSEO.....	39
3	PROPOSIÇÃO	45
4	CASUÍSTICA - MATERIAL E MÉTODOS.....	46
4.1	CASUÍSTICA - MATERIAL	46
4.2	MÉTODOS	47
4.2.1	Processamento histológico.....	47
4.2.2	Revisão das lâminas histológicas	47
4.2.3	Imunoistoquímica para revelação	49
4.2.4	Leitura das lâminas da imunoistiquímica.....	51
4.2.5	Análise estatística	51
4.2.6	Atendimento às normas de bioética	52
5	RESULTADOS.....	53
5.1	CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-DEMOGRÁFICAS E HISTOPATOLÓGICAS	53
5.2	EXPRESSÃO DA IL-6, OPG, OCN E RANKL	65
6	DISCUSSÃO	71
7	CONCLUSÕES	83
	REFERÊNCIAS	84
	ANEXOS	97

1 INTRODUÇÃO

O termo lesões fibro-ósseas benignas, é amplamente utilizado no meio acadêmico e científico para definir um grupo de lesões ósseas que acometem a região craniofacial. As entidades patológicas incluídas nesse grupo são caracterizadas pela substituição do tecido ósseo normal pelo tecido fibroso (fibras colágenas e fibroblastos) com a presença de componentes mineralizados, que podem apresentar aspecto ósseo ou cementóide, ou um conjunto entre esses tecidos em quantidades variadas, causando uma expansão óssea assintomática, bem delimitada e expansiva.

A classificação das lesões fibro-ósseas encontra-se em constante discussão entre as diversas especialidades e já foi revista em diversas oportunidades, demonstrando assim a importância na diferenciação entre as entidades deste grupo. Atualmente as lesões mais comuns incluídas dentro deste grupo de patologias são: a displasia fibrosa, as displasias ósseas e o fibroma ossificante. Dentro deste grupo de lesões, a displasia fibrosa e o fibroma ossificante podem apresentar em alguns casos uma maior dificuldade na sua distinção, que por muitas vezes torna duvidoso o estabelecimento de um diagnóstico confiável, pois apresentam em alguns casos uma grande similaridade clínica, imaginológica e histopatológica. Desta forma, como o patologista normalmente conta apenas com as características histológicas para definir o diagnóstico, uma definição mais precisa destas características seria de grande importância, pois a displasia fibrosa e o fibroma ossificante apresentam curso clínico, prognóstico e tratamento muito distintos.

O impasse na distinção entre a displasia fibrosa e o fibroma ossificante, frequentemente relatado na literatura, intensificou o surgimento de estudos recentes na área da imunoistoquímica e biologia molecular, objetivando contribuir com novas técnicas que auxiliem no diagnóstico destas patologias. A definição da expressão imunoistoquímica de fatores importantes na osteoclastogênese e na coordenação da formação e reabsorção óssea, seria de grande importância para demonstrar a diferença destas proteínas na displasia fibrosa e no fibroma ossificante.

O objetivo do trabalho foi realizar uma análise retrospectiva descritiva das características clínico-demográficas e histopatológicas de 54 casos de lesões fibro-ósseas da cavidade oral, sendo 30 casos de displasia fibrosa e 24 casos de fibroma ossificante, através de uma revisão dos diagnósticos anatomopatológicos

seguindo alguns parâmetros histopatológicos previamente definidos e potencialmente indicativos de diferenciação entre as doenças. Posteriormente aplicar e correlacionar em alguns destes casos, quatro marcadores imunoistoquímicos (interleucina-6, osteocalcina, osteoprotegerina e RANKL) associados com a atividade de formação e reabsorção óssea destas patologias.

Seria de grande importância para os portadores destas patologias estabelecer um delineamento histológico e uma correlação imunoistoquímica com algum marcador biológico tecidual relacionado ao metabolismo ósseo, para corroborar no diagnóstico diferencial e consequentemente na escolha do tratamento ideal entre a displasia fibrosa e o fibroma ossificante.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 TERMINOLOGIA E CLASSIFICAÇÃO DAS LESÕES FIBRO-ÓSSEAS

O pesquisador alemão Virchow¹ em 1864 apud Eversole et al. (1972), descreveu uma lesão denominada leontíase óssea, talvez o termo precursor para a futura lesões fibro-ósseas (LFO). Da mesma forma, no decorrer desse mesmo século e início do século 20, iniciaram lentamente as primeiras descrições solitárias de cirurgiões associando os aspectos clínicos e morfológico das lesões ósseas. Para Eversole et al. (1972), a introdução da análise histomorfológica para esse grupo de lesões ósseas, foi fundamental para comprovar e descrever como principal característica a substituição do tecido ósseo por tecido fibroso, surgindo assim denominações como osteíte fibrosa e osteíte deformante.

A introdução do termo displasia fibrosa (DF) juntamente com a descrição dos seus aspectos clínicos, radiográficos e histológicos, foram realizados pela primeira vez em duas publicações por Lichtenstein (1938) e Jaffe e Lichtenstein (1942). Menzel² em 1872 apud Raitz (2004) foi o autor pioneiro na descrição do fibroma ossificante (FO), enquanto Montgomery³ em 1927 apud Raitz (2004) foi o autor que sugeriu e introduziu a terminologia. Foi então a partir destes estudos, que a grande similaridade clínica e histopatológica com o FO foram relatadas por diversos autores, incluindo Schlumberger (1946), que classificou os diferentes tipos das LFO observando a tendência de uma agregação das mesmas.

Pindborg e Kramer (1971) na publicação da Organização Mundial da Saúde (OMS), classificaram pela primeira vez a DF como uma lesão óssea não-neoplásica e definindo o fibroma cementificante e o FO como entidades patológicas distintas e separados nos subgrupos dos cementomas verdadeiros e das neoplasia osteogênicas respectivamente. A divisão foi apresentada da seguinte forma:

I- Neoplasias e outros tumores relacionados ao aparato odontogênico

A. Cementomas

1. Fibroma cementificante

2. Displasia cementaria periapical

¹ Virchow, R. Die Krankhaften Geschulste. Berlin. 1864, II, 23.

² Menzel A. [Ein fall von osteofibrom des unterkiefers]. Lengenbecks Arch Klin Chir 1872; 13:212-19. German.

³ Montgomery AH. Ossifying fibromas of the jaws. Arch Surg. 1927;15:30-44.

- 3. Cementoma gigantiforme
- 4. Cementoblastoma benigno

II- Neoplasias e outros tumores relacionados com o osso

- A. Neoplasia osteogênica
 - 1. Fibroma ossificante
- B. Lesões ósseas não-neoplásicas
 - 1. Displasia fibrosa
 - 2. Querubismo
 - 3. Cisto ósseo aneurismático
 - 4. Cisto ósseo simples
 - 5. Granuloma gigantocelular central

Segundo Yoon et al. (1989) e Maked (1985) a classificação, o método diagnóstico e o tipo de tratamento, ainda são tópicos de grandes discussões para as lesões presentes nesse grupo. A nítida conformidade histológica das diferentes patologias, seria um fundamento para alguns autores incluírem em um mesmo grupo lesões biologicamente distintas. A justificativa para a aplicação das diversas terminologias é fundamentada basicamente nas características clínicas e imaginológicas, e por consequência torna árdua a classificação pelo patologista.

Com o objetivo de apresentar um ordenamento para os diferentes termos utilizados para as LFO, Waldron (1985), confrontando as características clínicas, radiográficas, cirúrgicas e histológicas, propôs a seguinte classificação:

- I- Displasia Fibrosa
 - A. Polióstótica
 - B. Monostótica
- II- Lesões Fibro-ósseas
 - A. Displasia cementária periapical
 - B. Lesões fibro-óssea-cementárias localizadas
 - C. Displasia cemento-óssea florida
 - D. Fibroma ossificante e cementificante
- III- Neoplasias Fibro-Ósseas
 - A. Cementoblastoma, osteoblastoma e osteoma osteóide
 - B. Fibroma ossificante juvenil ativo/agressivo

Segundo o autor, as patologias incluídas na categoria II são possivelmente originárias do ligamento periodontal, podendo assumir a nomenclatura de LFO cementárias. Por sua vez, as doenças incluídas na categoria III apresentam origem contestável e diferente do ligamento periodontal.

Para Kramer et al. (1992) na segunda edição da classificação dos tumores da OMS, definiram que devido a incerteza sobre a natureza dos depósitos mineralizados presentes nas LFO, acrescentaram os sufixos “-ossificante” e “-ósseas” para as lesões fibroma cimento-ossificante e displasias cimento-ósseas. Nessa mesma edição da classificação foram transferidas para o grupo “neoplasias e outras lesões associadas ao osso” as displasias cimento-ósseas e o cementoblastoma.

Posteriormente, Waldron (1993) realiza algumas alterações na sua classificação publicada em 1985, alegando que alguns atributos histológicos padrões de diagnóstico podem não estar presentes, fazendo com que alguns casos não tenham uma classificação definida, mesmo correlacionando com as características clínicas e radiográficas. Dessa forma esta é nova classificação proposta pelo autor:

I- Displasia Fibrosa

A. Polióstótica

B. Monostótica

II- Lesões Displásicas

A. Displasia cimento-óssea periapical

B. Displasia cimento-óssea focal

C. Displasia cimento-óssea florida

III- Neoplasia Fibro-óssea – fibroma cimento-ossificante

O autor sugere também que na ausência de dados clínicos e radiográficos para um diagnóstico definitivo, o patologista deve classificar a patologia como LFO benigna.

Barnes et al. (2005) na terceira e última edição da classificação dos tumores da OMS, retiraram o termo “cimento” (fibroma cimento-ossificante), mantendo apenas para o cementoblastoma e o cementoma gigantiforme familiar, devido a observação de tecido cementóide em sítios ósseos diferentes da região maxilomandibular, sugerindo assim que esse tecido pode ser uma variante meramente normal do osso, e não “cimento dental” especificamente. Segundo Waldron e Giansanti (1973) e Waldron (1985) as células ectomesenquimais

foliculares são as precursoras para o desenvolvimento tanto do cemento como do tecido ósseo, sendo que a diferenciação resulta pelo contato com a dentina exposta na bainha de Hertwig. Dessa forma esses tecidos são muito semelhantes, senão idênticos, em estrutura e composição e diferem apenas na distribuição anatômica.

Para Woo (2015), a reclassificação das LFO de Waldron de 1993, foi a principal responsável pela introdução dessa terminologia. Porém o termo não é citado em nenhuma das três edições das classificações da OMS dos tumores da cabeça e pescoço, que atualmente inclui as patologias FO, DF, DOs, lesão central de células gigantes, querubismo, cisto ósseo aneurismático e cisto ósseo simples no grupo das lesões associadas ao osso.

Na publicação de Barnes et al. (2005) para a terceira e atual classificação das LFO definida pela OMS, além da retirada do termo “cemento”, duas variantes histológicas do FO foram incluídas e encontra-se da seguinte forma:

I- Displasia Fibrosa

A. Polióstótica

B. Monostótica

II- Displasias Ósseas

A. Displasia óssea periapical

B. Displasia óssea focal

C. Displasia óssea florida

D. Cementoma familiar gigantiforme

III- Fibroma ossificante (duas variantes)

A. Fibroma ossificante juvenil trabecular

B. Fibroma ossificante juvenil psamatóide

Na última classificação da OMS o FO é definida como uma lesão primária relacionada ao osso, porém segundo Woo (2015) esta classificação deveria ser revisada e discutida, devido a provável origem desta entidade de uma célula pluripotente do periodonto que recaptura sua função durante a odontogênese, e que dessa forma seria melhor classificar como uma neoplasia primária odontogênica de diferenciação mesenquimal decorrente do ligamento periodontal, semelhante ao fibroma odontogênico central e ao mixoma odontogênico. Com isto segundo o autor, através desta célula precursora do ligamento periodontal o FO seria capaz de produzir tecido osteóide ou cementóide. Finalmente cita quatro fatores para considerar o FO e as displasias cemento-ósseas como uma neoplasias

odontogênicas: 1- ambas doenças não acometem ossos longos; 2- ambas são encontradas nas áreas de suporte dos dentes tanto na maxila como na mandíbula; 3- ambas podem apresentar diferentes características radiográficas, variando entre radiolúcidas, radiopacas e mistas e; 4- histologicamente estas duas lesões apresentam grande similaridade com o fibroma ossificante periférico, que é derivado de células do periósteo e/ou ligamento periodontal.

Reichart et al. (2006) resumiram as alterações realizadas pela OMS em 2005 relacionadas as LFO. O termo " displasias ósseas " foi introduzido reunindo as diferentes entidades em um mesmo subgrupo. Os antigos termos de fibroma cemento-ossificante e displasias cemento-ósseas foram reduzidos a FO e DOs. Este passo foi dado para finalizar a discussão, que se prolongou por décadas que o cemento é produzido nestas lesões ou não. Enquanto em classificações anteriores da OMS, as patologias só foram descritas baseadas na sua histologia, a nova classificação inclui outras informações, como definição, epidemiologia, etiologia, localização, características clínicas e de imagem, macroscopia, histopatologia, genética e prognóstico. Alertam que nenhuma classificação é definitiva, e afirmam que nos próximos anos novas conclusões relativas à genética trarão ainda mais modificações e alterações na classificação atual.

Demonstrando a dificuldade de unificar a terminologia científica desse grupo de lesões ósseas, MacDonald (2011) em seu último livro, apresenta um fluxograma com a evolução histórica da nomenclatura relacionada com as LFO dos maxilares, que apresenta diversas alterações devido a incerteza da etiologia e origem do tecido cementoide do FO. Apesar de um esmagador apoio para restringir o uso do termo "cimento" da terminologia de diagnóstico, alguns autores, como Sarwar et al. (2010) e Hekmatnia et al. (2011), discordaram dessa tendência em recentes publicações. Mais tarde MacDonald (2015) alerta que as estruturas cementoides encontradas no FO são verdadeiramente manifestações de tecido ósseo anormal, e não uma forma de cemento, e dessa forma concorda com a última classificação da OMS.

Segundo Noffke et al. (2012) a velocidade e expansão do conhecimento sobre os processos patológicos, não são compatíveis com a letargia do processo de adaptação dos sistemas de terminologia e classificação das doenças. Dessa forma, usualmente o termo aplicado ao diagnóstico e descrição de uma lesão não são portanto, muitas vezes, um reflexo do seu comportamento biológico. Conceitos

enganosos que continuam em uso, e normalmente apresentam apenas valor histórico, que levam a uma comunicação imprecisa e confusa.

Para Phattarataratip et al. (2014) existe praticamente um consenso que a designação LFO não é um diagnóstico específico e descreve apenas um processo biológico. No entanto permanecem significantes equívocos sobre importantes aspectos da nomenclatura e atributos dessas várias lesões: DF, DOs e FO, que representam um grupo diversificado de processos reativos, displásicos e proliferação neoplásica. E acrescenta que a elaboração de uma classificação mais harmônica para esse grupo de doenças, talvez, precise ser discutida em conferências incluindo cirurgiões, estomatologistas, patologistas e radiologistas, dessa forma abrangendo a totalidade das suas apresentações. Para MacDonald (2015) os novos estudos, revisões sistemáticas e desenvolvimentos tecnológicos tem afetado a forma de como essas patologias são compreendidas, visualizadas e tratadas. E acrescenta que esses conhecimentos são de extrema importância para os radiologistas e patologistas possibilitando a compreensão das implicações gerenciais de seus diagnósticos.

2.2 ASPECTOS CLÍNICOS - DISPLASIA FIBROSA E FIBROMA OSSIFICANTE

Em publicações distintas, Albright et al. (1937) e McCune e Brunch (1937), relataram diversos casos de multiplas lesões ósseas, utilizando o termo osteíte fibrosa disseminada, associadas a pigmentação cutânea e nos casos que acometeram mulheres, com puberdade precoce. Um ano depois, Lichtenstein (1938) relatou uma série de oito casos de lesões ósseas com as mesmas características da osteíte fibrosa, porém sem manifestações cutâneas e hormonais, e introduziu o termo displasia fibrosa poliostótica (DFP).

Mais tarde em outra publicação Jaffe e Lichtenstein (1942) demonstraram através do relato de uma série de casos que a DF poderia ficar limitada a apenas um osso, denominda de displasia fibrosa monóstótica (DFM). Schlumberger (1946) publicou uma série de 12 casos de DFM limitada aos maxilares, e iniciou o processo de classificação das diferentes LFO em diferentes entidades de um mesmo processo patológico. Windholtz (1947) como MacIntosh et al. (1962) consideram que as

formas mais agressivas da DF envolvem a região craniofacial. Daves e Yardley (1957) observam que a DF pode acometer apenas os ossos da face e do crânio, e a denominaram como displasia fibrosa craniofacial (DFCF), incluindo na variante da DFP. Um ano depois Zimmerman et al. (1958) relataram diversos casos de DF envolvendo os ossos da face, sendo que alguns casos estavam relacionados com ossos longos. Nessa mesma publicação os autores consideraram a DF e FO como entidades patológicas similares. Schlumberger (1946), após as primeiras descrições da DF monostótica publicou um estudo com 67 casos desta patologia, envolvendo não apenas a região craniofacial mas também ossos longos. A maxila e mandíbula foram afetados em 9 destes casos.

Abdel e Tsuchiya (2002) e Neville et al. (2009), descrevem a DF como uma lesão fibro-óssea considerada de origem no desenvolvimento como uma tumoração hamartomatosa, podendo afetar um osso (forma monostótica) ou múltiplos ossos (forma poliestótica). A proporção da ocorrência da DFP para a monostótica é de 3:7. Acrescentam que a variante poliestótica da doença pode também fazer parte das manifestações da Síndrome de Jaffe-Lichtenstein associada a manchas cutâneas cor café-com-leite, ou da Síndrome de McCune-Albright (SMA) que manifesta-se além das pigmentações na pele, com endocrinopatias hiperfuncionais, como puberdade precoce, hipertireoidismo ou acromegalia. Segundo Abramovitch e Rice (2016) a DF craniofacial é uma forma poliestótica da DF que não está relacionada com endocrinopatias e não tem uma predileção por sexo. A DFCF é caracterizada como uma massa localizada estendendo-se a múltiplos ossos contíguos do crânio e da face. Normalmente os casos acometem a maxila, o zigomático até o osso esfenóide. Akintoye et al. (2003) e Yasuoka et al. (2003) relatam que a hipofosfatemia e a perda de fosfato por via renal são características comuns do paciente portador da SMA.

Weinstein et al. (1991) destacam que a SMA é causada pela mutação no gene *GNAS* no códon Arg201. Bianco et al. (2000) complementam que esta mutação também está presente na DF não associada a SMA, sugerindo que a DFM, a DFP e SMA compartilham da mesma patogênese. Anitha et al. (2015) salientam que a DF não é de natureza hereditária e é causada por mutação no gene *GNAS1* (proteína de ligação ao nucleótido guanina, atividade alfa estimulante polipéptido) e este gene codifica uma proteína G que resulta em excesso da diferenciação dos osteoblastos nos tecidos afetados. Além disso, há um aumento da proliferação de melanócitos, portanto, resulta nas manchas café-com-leite. Patel et al. (2010)

retiraram o DNA genômico de 8 casos de FO, que foram previamente diagnosticados associando as características clínica, radiográfica e histopatológica, e não detectaram presença de mutação no gene GNAS. Devido a ausência de mutações no gene GNAS em qualquer uma das oito amostras analisadas, os autores sugerem que este gene não desempenha um papel na patogênese do FO. Concluem que estes pacientes com FO também precisam ser testados para confirmar a presença de mutação de outras linhas germinais, para que possam obter benefício da genética de aconselhamento, assim, evitando um diagnóstico impreciso e não influenciando na gestão do tratamento destes paciente. Toyosawa et al. (2007) em um estudo, realizaram as análises moleculares e imunológicas de 5 casos FO, de 4 casos de DF em ossos longos e de 5 casos de DF craniofacial, para mutações no códon Arg201 da subunidade alfa da proteína G estimuladora do gene GNAS, conhecida por ser um marcador para a DF nos ossos longos. Todos os 9 casos de DF dos ossos longos e craniofaciais foram positivos para essa mutação. Por outro lado, nenhum dos 5 casos de FO mostrou a mutação para este gene. Segundo Lumbroso et al. (2004) e Perdigão et al. (2004) a SMA acomete quase exclusivamente mulheres, e apresenta uma faixa etária de incidência um pouco mais elevada do que a forma monostótica. Da mesma forma que as variantes puras, a etiologia genética está também associada com a mutação do gene da proteína G. Sendo que as alterações hormonais causadas por esta mutação é manifestada na forma polioestótica.

Sherman e Glauser (1958), Waldron (1970) e Neder⁴ (1973) apud Rocha (2000), relatam a grande semelhança histológica entre a DF e o FO, e salientam que a distinção pode ser baseada nas características radiográficas destas patologias. No entanto Eversole et al. (1972) afirmam que a DF e o FO são duas lesões clinicamente diferentes e com tratamento diferentes, e que os critérios de diferenciação entre estas duas lesões deveria ser baseado não apenas no aspecto radiográficos, mas também nos aspectos clínicos e histológicos, afim de proporcionar uma adequada terapia. Sissons et al. (1993) e Voytek et al. (1995) sugerem que a DF e o FO possam constituir diferentes pontos de um espectro morfológico de LFO com patogênese e características clínicas similares, tornando desnecessária a separação destas entidades, contudo na maioria das vezes são

⁴ Neder A. Ossifying fibroma, a neoplastic entity. Refuat Hapel Vehashinayim. 1973 Jul;22(1):84-9.

consideradas como patologias distintas. De acordo com Tolentino et al. (2010), os conceitos de DF e FO são aplicados com mais facilidade nos casos clássicos, porém existem situações que o diagnóstico é dificultado pela sobreposição das características clínicas, radiográficas e microscópicas, explicando também a diversidade de nomenclatura destas patologias.

Segundo Kiehn et al. (1961) e Eversole et al. (1972), a DF é uma lesão benigna, expansiva e bem delimitada, porém sem presença de cápsula, acometendo com mais frequência crianças e adultos jovens do sexo feminino entre a primeira e segunda décadas de vida, e casos diagnosticados com maior idade seria devido a ausência de expansão óssea com assimetrias e sintomatologia. Apresenta uma predileção pela maxila. Obisesan et al. (1977) no estudo de 25 casos de DF, encontraram uma proporção entre o sexo feminino para o masculino de 2:1. Slootweg e Muller (1990) relatam uma relação sexo feminino para o masculino de 1,3:1 e uma relação maxila e mandíbula de 2,5:1, com uma média de idade de 31 anos, no estudo de 7 casos de DF. Jundt e Prein (2000) em uma revisão de literatura concluiu que a DF é mais frequente no sexo feminino com uma relação de 3:1. Na revisão realizada por Prabhu et al. (2013), um total de 80 casos de LFO foram registrados ao longo de 20 anos (1989 a 2009). Entre as doenças deste grupo, o FO (com todas as suas variantes) foi a mais frequente, encontrada em 60 pacientes com 63 lesões (73,2%) seguida da DF que foi encontrada em 20 pacientes (24,4%). Para as duas lesões, a idade variou de 3 a 65 anos, com uma idade média de 23,3 anos; a maioria dos FO e DF foram vistos na segunda década (38,3% e 65%, respectivamente). A relação masculino-feminino para o FO foi de 1: 1,2, com ligeira predileção pelo sexo feminino (27 homens e 33 mulheres), enquanto a DF mostrou uma predileção masculina definitiva (13 homens e 7 mulheres, ou seja, 1,8: 1). No estudo o FO mostrou discreta predileção mandibular (1,37: 1), ao contrário da DF que mostrou predileção acentuada pela maxila (2,3: 1). Além disso, os FO foram frequentemente registrados na região posterior da mandíbula (51,2%), ao passo que, no momento da apresentação a DF acometia de forma unilateral a maxila. Em 3 casos os FOs foram observados na linha média, 1 caso na maxila ou 2 casos na mandíbula, e em outros 3 casos de FO atravessaram a linha média mandibular, ocasionando uma lesão extensa. A apresentação mais posterior dos casos de FO foram observados em 2 casos, no ramo e ângulo da mandíbula.

De acordo com Commins et al. (1998) a DF causa expansão óssea lenta e gradual, podendo gerar severa assimetria facial quando não tratada. A sintomatologia dolorosa está presente apenas nos casos associados a ulcerações por traumatismo local, e a parestesia pode estar presente quando a patologia gera compressão de alguma estrutura nervosa. Mendelsohn et al. (1984) relatam que devido ao crescimento lento e indolor da DF as deformidades craniofaciais são comuns, envolvendo principalmente as cavidades oculares, nasais, paranasais e auditivas. Ressaltam que as complicações oculares tais como, ceratite secundária a exposição, restrição de movimentação ocular resultando em epífora, perda do campo visual, diplopia e blefaroptose, são as mais recorrentes. Mendelsohn et al. (1984) declaram que casos avançados de deformidade, a DF pode afetar estruturas nobres com consequente sequelas funcionais irreversíveis, como o anosmia, surdez e amaurose. Alves et al. (2002) citam 1 caso de DF com envolvimento do seio esfenoidal, causando comprometimento ocular por compressão extrínseca. Cutler et al. (2006) avaliaram 87 pacientes com DF envolvendo a cavidade orbitária, totalizando 174 canais ópticos comprometidos. Dezesete por cento dos nervos ópticos apresentavam menos de 50% acometimento, 22% apresentavam entre 51% a 99% de acometimento e 61% apresentaram 100% de acometimento. Apenas 12% dos nervos ópticos que eram 100% acometidos pela lesão apresentaram algum tipo de neuropatia. Na análise retrospectiva de 60 casos de FO e 20 casos de DF, Prabhu et al. (2013), afirmam que na maioria das vezes os pacientes acometidos por estas duas patologias apresentaram queixa de edema e crescimento lento na mandíbula ou maxila, associado a assimetria facial (75 pacientes correspondendo a 93,7%), enquanto que em quatro pacientes (5%), foi um achado acidental, sendo que todos estes quatro casos foram diagnosticados mais tarde como FO. Em 2 dos 20 casos de DF foi relatado um amplo acometimento dos ossos da face, como osso etmoide e frontal.

Waldron (1970) e Eversole et al. (2008) afirmam que a DF apresenta predileção por crianças e adultos jovens entre a primeira e segunda década de vida, e alguns casos diagnosticados em pacientes mais idosos são lesões antigas que cessam seu crescimento. Essa predileção também é pela maxila e pelo sexo feminino. Descrevem a patologia como benigna de crescimento lento que persiste durante o período de crescimento ósseo, causando expansão das corticais envolvidas porém com mucosa de recobrimento íntegra. Segundo Edwards e Corio

(1984) e Zachariades et al. (1984), o FO apresentam como principais características clínicas: aumento lento, assintomático, localizado, endurecido e revestido por mucosa íntegra. Radiograficamente pode apresentar deslocamento de raízes dentárias. Acomete principalmente pacientes entre a terceira e a quarta década de vida na região posterior da mandíbula, e possui predileção pelo sexo feminino. Abramovitch e Rice (2016) afirmam que apresentação clínica do FO geralmente demonstra crescimento lento, geralmente assintomático e sem comprometimento da estética. Lesões mais antigas podem causar compressões a estruturas adjacentes, ou afetar a função mandibular. Algumas lesões podem ter um padrão de crescimento mais rápido e agressivo, mas isto não é comum. As variantes juvenis apresentam tipicamente um crescimento mais rápido, causando expansão óssea e desfiguração, e podem acometer estruturas neurovasculares, espaços aéreos paranasais e base do crânio. Neville et al. (2004) e Selmani et al. (2004) o FO, é considerado uma neoplasia originária de tecidos odontogênicos ou do ligamento periodontal, embora existam relatos de FO na órbita, osso frontal, etmóide, esfenóide e temporal. Predomina entre a 2ª e a 4ª década. Prevalência é maior no gênero feminino e a mandíbula é mais acometida que a maxila, principalmente na região dos dentes premolares e molares. Radiograficamente apresenta-se com uma área mista, de limites bem definidos, podendo causar afastamento dos dentes e por vezes reabsorção radicular.

Chang et al. (2008) no relato de 28 casos de FO encontraram uma média de idade dos pacientes no momento do diagnóstico de 34 anos, variando de 16 a 62 anos. Ocorreram com maior frequência em pacientes entre a segunda e a quarta década de vida, sendo responsável por 71% (20/28) de todos pacientes. Seis do sexo masculino e 22 do sexo feminino (proporção 1:3,6 respectivamente). A distribuição local foi caracterizada pela predominância mandibular, com 26 casos (93%) na mandíbula e dois casos (7%) na maxila (proporção 13:1, respectivamente). As lesões acometeram com mais frequência a região dos molares (17 casos, 61%), seguida pela região dos pré-molares (8 casos, 28%) e incisivo/canino (3 casos, 11%). Dezesete lesões foram corretamente diagnosticadas como FO no momento da apresentação clínica inicial. O segundo diagnóstico mais frequente foi de LFO (5 casos). O edema ósseo cortical com expansão vestibular ou lingual foi a apresentação clínica mais comum.

MacDonald-Jankowski e Li (2009) em uma revisão sistemática de 64 estudos retrospectivos para análise das principais características do FO, separando os trabalhos em grupos por regiões geográficas globais (Leste Asiático, África Subsariana, América Latina e América do Norte/Canadá). A predominância pelo sexo feminino foi maior em todos os grupos, com uma média de 1:2,49. A mandíbula foi mais acometida nos grupos Leste Asiático, América Latina e América do Norte/Canadá, porém no grupo da África Subsariana a maxila foi minimamente mais acometida na proporção 1:1,09. Noronha et al. (2013) avaliaram 22 casos de FO e 21 casos de DF, entre os anos de 2002 a 2011, diagnosticados em diversos departamentos de estomatologia no Brasil. Os pacientes foram divididos em 2 grupos étnicos: caucasianos e África Subsariana. As duas patologias apresentaram uma grande predileção pela etnia África Subsariana, com 74% dos casos na DF e 63% dos casos no FO. Na DF não houve predileção pelo gênero, no entanto para o FO houve uma enorme predileção pelo sexo feminino, com 91% dos casos. A média de idade dos pacientes com DF foi de 34,3 anos, variando entre 11 e 65 anos, muito semelhante a média de idade do FO que foi de 35,2 anos variando entre 13 e 60 anos. A mandíbula apresentou uma grande preferência para o FO de 82%, sendo a região posterior a mais acometida, diferentemente da DF que apresentou maior afinidade pela maxila em 57% dos casos. Em todos os casos de DF e FO avaliados neste estudo apresentaram edema local.

Worawongvasu e Songkarnpol (2010) avaliaram 122 casos de LFO: 52 casos de DF, 5 casos de DOs e 65 casos de FO. A distribuição pelo gênero das várias LFO demonstraram que tanto para a DF quanto para o FO foram mais comuns no sexo feminino do que no sexo masculino (proporção de 2,5:1 e 6,8:1, respectivamente para a DF e para o FO). A distribuição etária dos pacientes LFO, a DF demonstrou uma prevalência pela segunda década de vida (40,4%), e para o FO a prevalência foi entre a terceira e quarta décadas (61,3%). A distribuição pela região anatômica de acometimento a DF apresentou com maior frequência na região posterior da maxila (28,8%), seguido pela região posterior da mandíbula (25,0%), definindo uma proporção maxila:mandíbula de 1,2:1. Já o FO demonstrou uma predileção pela região posterior da mandíbula (41,9%), e uma proporção mandíbula:maxila de 3,8:1. Dentre os casos de DF, houve uma grande prevalência pelo gênero feminino com 37 casos (71,2%) com uma proporção sexo feminino e masculino de 2,5:1.

Em uma revisão de literatura e análise de 15 casos de DF e 3 casos de FO, Suarez-Soto et al. (2013) coletaram alguns dados como idade, gênero e manifestações clínicas destas patologias. Para a DF houve uma predileção pela primeira e segunda década de vida, enquanto para o FO pela terceira e quarta década de vida. A DF não apresentou predileção por gênero, diferentemente do FO que acometeu mais o sexo feminino. Em relação a localização, a DF apresentou uma grande afinidade para a maxila enquanto o FO para a região posterior da mandíbula. Com resultados distintos deste estudo, Phattarataratip et al. (2014) avaliaram 76 casos de DF e 67 casos de FO. A proporção entre o gênero masculino e o gênero feminino foi de 1:1,7 para a DF e 1:1,8 para o FO. A maioria dos pacientes com DF (81,6%) estavam entre a segunda e a terceira décadas de vida. O FO demonstrou uma predileção ligeiramente para um grupo etário mais velho (média de idade = 30,8) e seu maior acometimento ocorreu entre a segunda e quarta décadas de vida.

Mohanty et al. (2014) publicaram um estudo retrospectivo de 25 casos de FO entre os anos de 2001 e 2011, diagnosticados através dos dados clínicos, radiográficos e dos padrões histopatológicos dos tecidos mineralizados e do estroma. Do total de casos, 14 acometeram o sexo masculino (56%) e 11 o sexo feminino (44%), definindo uma razão de 1:1,27 respectivamente. A faixa etária dos pacientes variou entre 11 a 45 anos, com uma média de idade de 24,12 anos. A mandíbula foi envolvida predominantemente com 19 casos (72%) seguido por 6 casos (28%) na maxila. Na mandíbula todas as lesões foram observadas na região dos pré-molares. Na maxila, 1 caso (4%) envolveu a região dos molares e 4 casos (16%) foram encontrados na região anterior da maxila. Uma lesão estava localizada no palato duro correspondente à região dos pré-molares. Dezoito casos foram corretamente diagnosticados como FO após a biópsia incisional. Quatro casos foram diagnosticados como DF e 3 outros casos como mixoma odontogênico, osteoma e odontoma também após a biópsia incisional. Liu et al. (2010) em uma análise retrospectiva de 20 casos de FO diagnosticados por exame histopatológico na Universidade de Sichuan entre os anos de 1968 e 2002, encontraram uma média de idade de 27,8 anos, variando de 6 a 57 anos. O gênero feminino foi acometido em 11 casos e o masculino em 9 casos, apresentando uma proporção de 1,2:1 respectivamente. A mandíbula foi a região afetada em 16 casos e a maxila em 4

casos, definindo uma proporção 4:1 respectivamente. Em 12 casos destes estudados foram observadas assimetrias faciais severas.

2.3 ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS - DISPLASIA FIBROSA E FIBROMA OSSIFICANTE

Lichtenstein (1938) alegando uma grande semelhança clínica e radiográfica entre a DF e o FO, sugeriu a distinção histológica entre estas duas lesões. Neste estudo de 3 casos, o autor realizou biópsias com intervalos irregulares até 10 anos de acompanhamento, concluindo que a DF interrompe a maturação óssea através da formação de um tecido ósseo metaplásico imaturo. Reed (1963), seguindo esse mesmo pensamento durante a revisão de 25 casos de DF, concluiu que a presença de osso lamelar era um fator de exclusão para o diagnóstico desta lesão. Porém contrariado mais tarde essa teoria, em Waldron e Giansanti (1973), no estudo de 22 casos de DF consideravam que na fase inicial de formação desta entidade ocorria um processo de metaplasia celular, onde o osso normal é substituído por tecido fibroso com trabéculas de osso, demonstrando que a presença de osso lamelar pode estar presente na DF com maior maturação ou inatividade. Segundo os autores essas trabéculas ósseas neoformadas não eram semelhantes a osteoblastos nos estágios iniciais de desenvolvimento da lesão, o que demonstrava com isso apenas o estágio de formação óssea, dessa forma não sendo um critério de diagnóstico confiável. Com o propósito de elaborar um critério de diagnóstico para as diferentes entidades do grupo das lesões fibro-ósseas, Schmaman et al. (1970), sugeriram que a DF apresentava maturação óssea pouco evidente, diferentemente do estroma, e trabéculas ósseas com ausência de osteoblastos, mas com um padrão de dispersão uniforme. Esta característica histológica delicada e sem continuidade, presente na disposição das trabéculas ósseas observada na DF, foi assemelhada por Waldron (1993) como caracteres chineses, principalmente pela nítida forma curvelínea. El Deeb et al. (1979) no relato de 3 casos de DF demonstram a presença de quantidades variadas de osso lamelar, assim como Sloomweg e Muller (1990) que observaram em 4 casos dos 11 avaliados a predominância de osso lamelar.

Boisnic et al. (1986) realizaram um estudo comparativo morfométrico no tecido ósseo de casos de DF e FO, e concluíram que a percentagem de trabéculas ósseas no FO é, geralmente, o dobro da encontrada na DF. Cheung et al. (1995) publicaram 7 casos de DF que apresentavam osso lamelar na periferia da lesão, considerando que a presença desta estrutura não seria suficiente para definir o diagnóstico como FO, apenas quando em associação com outras características histológicas. Slootweg e Muller (1990) avaliaram em uma série de 11 casos de displasia fibrosa acometendo a maxila e mandíbula, com ênfase na distinção histomorfológica com as outras entidades patológicas do grupo. Constataram que todos os casos apresentaram uma aparência histológica do tecido ósseo reacional mais uniforme, e com tecido fibroso ao longo de toda a lesão. Estruturas mineralizadas acelulares não foram observadas na totalidade da amostra. Cheung et al. (1995) também não observaram nenhuma partícula mineralizada, nas 13 amostras de DF analisadas. Slootweg (1996) e Sissons e Malcolm (1997) em publicações avaliando alguns critérios histológicos de diagnóstico diferencial das LFO, constataram que nos casos de DF o ordenamento espacial das trabéculas ósseas eram uniformes, com uma disposição paralela entre os feixes ósseos quando observados em foco de menor aumento. Essa mesma disposição mais harmônica das trabéculas ósseas não era observada nos casos de FO. Nesta mesma publicação Slootweg (1996) confirma a observação de Waldron (1993) sobre a ausência de um cordão osteoblástico rodeando o tecido ósseo trabecular na maioria dos casos de DF, porém alerta que em lesões maduras esta característica pode estar presente.

Rocha (2000) realizou um trabalho comparativo dos parâmetros histopatológicos para a distinção entre a DF e o FO. Foram definidos 4 características histopatológicas para esta diferenciação: 1- relação da interface entre lesão e osso adjacente; 2- distribuição das trabéculas ósseas em relação ao estroma; 3- presença de calcificações esféricas basofílicas (glóbulos cementóides) e; 4- característica do estroma. O diagnóstico de DF foi positivo para os casos que apresentaram uma continuidade da lesão com a cortical adjacente, uma distribuição regular das trabéculas em relação ao estroma, ausência de calcificações esféricas e estroma pouco ou moderadamente celular. E o diagnóstico de FO foi positivo para os casos que apresentaram uma separação nítida entre a lesão e o osso adjacente, uma distribuição irregular das trabéculas ósseas, presença de calcificações esféricas

e um estroma altamente celular. Posteriormente foram selecionados 12 lâminas de DF e 8 lâminas de FO, e solicitado a 4 patologistas, que não dispuseram de nenhuma informação clínica, o diagnóstico utilizando apenas os critérios histológicos estabelecidos. O índice de acerto no diagnóstico foi de 100% para os 4 examinadores.

Barnes et al. (2005) na terceira e última edição da classificação dos tumores da OMS, definiu como características histológicas da DF a presença de tecido fibrocelular com células fusiformes imaturas e isoladas com trabéculas de tecido ósseo geralmente ausente de osteoblastos circunjacentes, baseados nas publicações de Waldron (1993) e Sloatweg (1996). Seguindo os estudos de Harris et al. (1962), Riminucci et al. (1999) e Pollandt et al. (2002) afirmam que a existência de feixes de tecido colágeno orientados perpendicularmente à superfície do tecido ósseo, semelhantes as fibras de Sharpey, também são características da DF. E complementa citando novamente Sloatweg (1996) e Sissons e Malcolm (1997) que em lesões de DF maduras o cordão osteoblástico circunjacente ao tecido ósseo lamelar pode ser observado, assim como um padrão paralelo das suas trabéculas ósseas. Na mesma classificação citando novamente Sloatweg (1996) e Brannon e Fowler (2001), definiu histologicamente como FO uma lesão composta de tecido fibroso com celularidade variada, com áreas de bolsões celulares até áreas acelulares em uma mesma lesão. O componente mineralizado pode ser constituído de tecido ósseo, osso lamelar ou depósitos basofílicos semelhante a tecido cementário. Alerta que o FO pode ser confundido com a DF, e a característica mais importante para a distinção é a presença de um limite entre a lesão e o tecido ósseo sadio, diferente da DF que apresenta fusão entre a lesão e o tecido adjacente. Com a referência de Voytek et al. (1995), cita a variação da celularidade e a presença de material mineralizado como possíveis formas de distinguir o FO da DF, porém atentam que estas características também podem estar presentes em casos de DF, e desta forma a apresentação clínica e peculiaridades radiográficas podem ser essenciais para a diferenciação.

Toyosawa et al. (2007) em um estudo molecular e imunológico comparativo entre a DF e o FO, atentam sobre algumas características histológicas que podem diferenciar estas duas entidades. O FO diferentemente da DF, apresenta uma falsa cápsula fibrosa, uma mínima infiltração óssea e a presença de estruturas esféricas calcificadas com conteúdo osteóide ou ósseo dentro de um estroma denso e

moderadamente celular. Histologicamente, diferentes tipos padrões de mineralização foram constatados, tais como: cementículos arredondados basófilos, trabéculas arredondadas contendo tecido osteóide e trabéculas ósseas de tamanhos variados e de diferentes graus de mineralização. A sobreposição entre estes diferentes padrões de mineralização também foi observada em muitos casos. O estroma no FO variou de altamente celular contendo fibroblastos espessos a mais fibroblástico, e áreas de aumento da celularidade foram observadas em torno das zonas de mineralização nas lesões que eram mais fibrosas. E complementam que a biologia molecular com a ajuda de importantes marcadores imunoistoquímicos, é uma importante aliada na diferenciação entre a DF e FO.

Segundo MacDonald-Jankowski (2004), as características histopatológicas do FO consistem da presença de tecido conjuntivo fibroso com graus variados de celularidade. Células gigantes multinucleadas podem ocasionalmente serem observadas. O estroma é relativamente avascular e os componentes calcificados compreendem trabéculas de osso maduro, por vezes contornadas por osteoblastos. O osso trabecular pode apresentar padrão reticulado. Depósitos de cemento também podem ser encontrados. A periferia da lesão apresenta um limite nítido com o osso normal adjacente.

No seu estudo de 28 casos de FO, Chang et al. (2008) atentam para algumas características microscópicas desta patologia, como a presença de trabéculas ou esférulas de material mineralizado em um estroma fibrocelular. O componente do tecido mineralizado foi definido como tecido ósseo (25 casos), osso lamelar (5 casos) ou tecido cementoide (19 casos). Observou-se frequentemente uma combinação destes produtos mineralizados. Um nível de expressão variável de componentes fibrosos e vasculares também foi observado. O componente do estroma era altamente celular em 21 casos, moderadamente celular em 7 casos, com destaque vascular em 11 casos e colágeno em 6 casos. Um cordão osteoblástico foi observado em 25 casos, e células gigantes multinucleadas semelhantes a osteoclastos foram observadas em 10 casos.

Histologicamente Prabhu et al. (2013) observaram no estudo 60 casos de FO um padrão de lesão bem demarcada, com uma separação do tecido ósseo cortical subjacente por uma zona fina de tecido fibroso. O estroma era fibrocelular em 42 dos casos e predominantemente fibroso em 18 casos, com trabéculas finas e irregulares de tecido ósseo (43 pacientes) ou osso lamelar (11 pacientes),

margeadas por osteoblastos. Calcificações basofílicas ovoides, semelhante a tecido cementoide foram evidentes em 21 amostras. Outras características histopatológicas marcantes foram a presença de células gigantes (5 casos), áreas mixoide (1 caso) e proliferação endotelial (1 caso). Nesta mesma revisão os autores avaliaram histologicamente 20 casos de DF, que demonstraram a fusão do osso lesional com o normal, juntamente com estroma altamente fibroso em 8 casos, constituído por trabéculas imaturas de osso esponjoso em 18 dos casos, dando um padrão de "carta chinesa" geralmente sem a formação de um cordão de osteoblastos circunjacente ao tecido ósseo. Algumas amostras DF mostraram células gigantes e áreas mixoides.

Ribeiro (2011) em seu estudo retrospectivo de 68 casos de DF e 37 de FO, demonstrou algumas características histológicas peculiares para estas entidades. Em relação a DF observou em 72% dos casos a presença de cortical óssea de revestimento, destes, 100% apresentavam continuidade da lesão com a cortical óssea de revestimento. O padrão de distribuição das trabéculas ósseas lesionais mostraram grande simetria, sendo observado na totalidade da extensão em 100% das lesões. Em 22% dos casos foram constatados estruturas calcificadas, semelhantes a cimento. O estroma dos casos de DF classificadas como imaturas apresentou uma celularidade mais elevada quando comparado com as lesões mais maduras. Outra característica marcante nas diferentes fases de maturação das lesões, foi a presença de um espaço negativo entre as trabéculas ósseas lesionais e o tecido conjuntivo adjacente, que foi constatado em todas as amostras de DF classificadas como maduras, e de forma mais discreta ou ausente na lesões classificadas com imaturas. Todos os casos de FO apresentaram um estroma com uma celularidade alta. Em todos os casos avaliados notou-se variada quantidade de estruturas arredondadas, calcificadas, semelhantes a cimento, que foram observados em toda a extensão das lesões. Evidenciou-se em 76,2% da amostra de FO que as lesões se apresentaram bem delimitadas com presença de cápsula fibrosa circunscrevendo. A presença do fenômeno de separação das trabéculas ósseas lesionais do tecido conjuntivo, bem como a presença de células gigantes multinucleadas não foi observada em nenhum caso de FO da amostra estudada pela autora. Mainville et al. (2016) afirmam que o diagnóstico histopatológico diferencial entre a DF e o FO é difícil de estabelecer. Salientam que quando realizada uma biópsia é primordial incluir a interface entre o tecido lesional e o tecido ósseo normal,

uma vez que o diagnóstico final é de extrema importância para a definição da ação terapêutica.

2.4 TRATAMENTO - DISPLASIA FIBROSA E FIBROMA OSSIFICANTE

Chen et al. (2002), Lee et al. (2012) e Bequignon et al. (2013) indicam para o tratamento primário das DF cranifaciais, independente do tamanho da lesão, uma cirurgia conservadora, objetivando sempre a correção das assimetrias e das deformidades e a prevenção de alterações funcionais. Colucci et al. (1998) também defende um tratamento conservador para a DF, e citam como alternativa para os procedimentos cirúrgicos radicais o uso de bisfosfonatos, que são drogas que atuam na atividade dos osteoclastos. Dois princípios são essenciais e devem ser respeitados ao avaliar as LFO ou qualquer entidade patológica intra-óssea, segundo Woo (2015) . Em primeiro lugar, a história e a apresentação clínica e radiográfica da lesão é crítica. Em segundo lugar, dependendo do local e do grau de desenvolvimento ou maturidade da lesão, os achados radiológicos e histopatológicos podem variar consideravelmente. Por exemplo, a distribuição curvilínea das trabéculas ósseas aparentando caracteres chineses, é vista principalmente na DF dos ossos longos, porém com lamelas mais espessa nas lesões craniofaciais e menos lamelas espessas e mais tecido fibroso em lesões maduras.

Segundo Abramovitch e Rice (2016) não há nenhum tratamento definitivo disponível para a DF. A cirurgia seria indicada na gestão dos sintomas associados a compressão ou obstrução das vias aéreas, ou disfunções decorrentes de uma neoplasia em crescimento. A estética facial também pode se tornar uma preocupação social primordial, tornando necessário uma osteoplastia cosmética. Mesmo o tipo e grau de extensão da cirurgia são decisões complexas. Há pouco consenso sobre uma abordagem cirúrgica definitiva sobre a possibilidade de realizar excisões em um estágio inicial ou esperar até que uma lesão possa demonstrar uma estabilidade no seu crescimento. Além disso, os benefícios de uma excisão mínima (plastia óssea) deve ser considerado contra ressecção radical. Esta última muitas vezes gera cirurgias reconstrutivas mais complexas e delicadas. Em relação ao

tratamento do FO afirmam que, apesar de seu tamanho, esta patologia responde bem a enucleação cirúrgica. Devido a sua demarcação das estruturas circundantes, a enucleação apresenta bons resultados e com recorrência mínima. Intuitivamente, as lesões maiores podem exigir uma avaliação por imagem mais detalhada para assegurar a identificação de todo o contorno. As variantes juvenis exigem também a remoção cirúrgica. No entanto, por causa do padrão de crescimento, a ressecção deve ser mais agressiva devido a taxas de recorrência maiores. No entanto Choi et al. (2009) e Lee et al. (2012) salientam que cerca de 20-25% dos casos de DF continuam a crescer após o tratamento, independentemente do tipo de tratamento aplicado, exceto nos casos de ressecção radical, porém é impossível prognosticar a recidiva desta patologia.

Para Burke et al. (2016) o tratamento da DF inclui a observação com monitoramento próximo, incluindo exame clínico, fotografias dos pacientes, testes de nervos sensoriais e imagens de tomografia computadorizada periódica. Os exames audiológicos de rotina e os exames oftalmológicos devem ser realizados em indivíduos com evidência de comprometimento do canal auditivo interno e/ou orbitário. Indicam a biópsia quando o diagnóstico for questionável, ou se houver preocupação de um crescimento agressivo, atípico e com comportamento clínico incomum. A cirurgia continua a ser a pedra angular do tratamento para DFCF, pois procedimentos de desgastes conservadores que são frequentemente realizados, podem ser complicados devido ao ressurgimento pós-operatório da lesão. Buscando um tratamento alternativo não-cirúrgico para a DF, Di Pede et al. (2016) publicaram um relato de caso de tratamento de um paciente pediátrico de 12 anos com DFCF sintomática com uso do ácido zoledrônico, um bisfosfonato de terceira geração. O ácido zoledrônico foi administrado por via intravenosa (0,05 mg / kg em dose única) em combinação com 25-hidroxi-vitamina D (100.000 UI numa dose única antes da infusão e depois 400 UI diariamente) e carbonato de cálcio (1000 mg / dia). Nenhum efeito colateral foi relatado. Uma melhora na dor e inchaço foi relatada dentro de poucos dias e dor desapareceu completamente dentro de 1 mês da infusão. Após 8 meses, a dor apareceu novamente e uma segunda infusão de ácido zoledrônico foi realizada e nenhum efeito colateral foi relatado.

Ong e Siar (1998) afirmam que o tratamento do FO depende das suas características clínicas e imagenológicas, podendo compreender uma das seguintes modalidades: curetagem, enucleação ou cirurgia com ressecção radical e

reconstrução. Eversole et al. (1985) e Commins et al. (1998) indicam a curetagem nos casos em que o tecido patológico apresenta baixa densidade e fusão com o osso circundante, sem a presença do halo radiolúcido em torno da massa patológica, ou quando a lesão não permite a remoção completa devido ao seu tamanho ou falta de acesso. A enucleação é indicada se a lesão é bem demarcada, encapsulada e não atingir um tamanho muito grande. Logo a ressecção com defeito de continuidade é indicada em casos envolvendo a base inferior da mandíbula ou com estreita aproximação basal. O FO que se estende para as cavidades do seio maxilar e nasal tendo margens difusas ou mal definidas são também indicados para ressecção. As margens de ressecção não precisam ser superiores a 5 mm no osso saudável, pois o tumor não infiltrar-se mais de 1-2 mm para além das suas fronteiras. No entanto, defendem margens cirúrgicas mais extensas para lesões mais agressivas, e para aqueles casos envolvendo outros ossos craniofaciais, a fim de evitar recorrências futuras.

Para Commins et al. (1998) o tratamento preconizado para os casos de FO é a excisão local conservadora, devido a presença de um limite lesão/osso bem delimitado e baixo índice de recidiva. Para os autores a eleição de um procedimento cirúrgico de ressecção mais agressivo, fica restrito para os casos que apresentam grandes proporções e impossibilitam uma abordagem mais conservadora. Em um estudo retrospectivo de 15 casos de DF e 3 casos de FO, Suarez-Soto et al. (2013), observaram que o tratamento da DF variou entre a preservação, osteoplastia estética/funcional e a ressecção total da lesão. Para os casos de FO os tratamentos foram todos cirúrgicos, variando entre a curetagem associada a ostectomia e a ressecção total.

Para Sun et al. (2007) e Smith et al. (2009), o FO convencional possui região limitada e limites claros entre o tecido ósseo e o tecido patológico. Desta forma geralmente o tratamento indicado é a excisão cirúrgica conservadora, com uma taxa de recorrência baixa e prognóstico favorável. No entanto, não há atualmente nenhum consenso sobre o plano de tratamento para as variantes juvenis do FO (trabecular e psamomatoide). Nestes casos os tratamentos propostos podem ser divididos em conservadores e radicais, e o tipo histológico não tem efeito sobre estas opções. Consideram o padrão de crescimento agressivo e alta taxa de recorrência dos fibromas ossificantes juvenis, características que justificam a cirurgia radical local, para remoção completa do máximo de tecido patológico envolvido

preservando as estruturas circundantes importantes. No entanto, a remoção excessiva de tecido ósseo normal circundante não é recomendado pelos autores.

Abuzinada e Alyamani (2010) complementam que os tratamentos conservadores indicados para os paciente jovens acometidos pelo FO, incluem a curetagem, enucleação e ressecção parcial, que limitam a deformidade facial e preservam o crescimento e desenvolvimento, a mastigação e as funções nervosas. No entanto afirmam que na presença de um crescimento agressivo e rápido, com afinamento ou fenestração da cortical óssea, deslocamento de dentes ou reabsorção radicular, o paciente deve passar por uma ressecção cirúrgica mais agressiva.

Mohanty et al. (2014) em uma análise retrospectiva do tratamento de 25 casos de FO, desmostraram que a escolha entre enucleação, curetagem e ressecção depende do grau de extensão da lesão. Do total de casos 76% (19/25) foram tratados com enucleação, 8% (2/25) dos casos com curetagem, 8% (2/25) dos casos com ressecção e reconstrução com material de síntese e 8% (2/25) dos casos com ressecção e reconstrução com enxerto de costela e material de síntese. Concluem que a enucleação é o tratamento de escolha preferido em lesões pequenas e bem demarcadas. A curetagem deve ser indicada em lesões relativamente grandes com margens mal definidas e com ausência de acometimento da região da basal mandibular e de perfuração da cortical óssea. E finalmente a ressecção deve ser reservada para casos mais agressivos e extensos, com envolvimento da região da basal mandibular ou perfuração da cortical óssea.

Titinchi e Morkel (2016) realizaram uma análise retrospectiva do tratamento de 22 casos de FO, e constataram que em 68,2% (15/22) dos casos foi realizado curetagem, em 18,2% (4/22) dos casos foi realizada a ressecção e em 13,6% (3/22) dos casos foi realizada a enucleação. Resultado diferente do obtido no estudo de 14 casos de FO de Triantafillidou et al. (2012), em que 78,6% (11/14) dos casos foram tratados com enucleação e 21,4% (3/14) dos casos foram tratados com ressecção. Para Mainville et al. (2016) o FO é tratado por ressecção cirúrgica conservadora, porém lesões maiores podem necessitar de ressecção e reconstrução e enxerto ósseo. A taxa de recorrência é altamente variável de acordo com diferentes estudos, e nenhuma característica microscópica distingue os tumores que apresentam maior risco de recorrência. Desta forma recomendam o acompanhamento radiográfico de longo prazo para pacientes com FO, principalmente para casos com crescimento rápido em pacientes pediátricos, que apresentam uma tendência de recorrência.

2.5 MARCADORES DO METABOLISMO ÓSSEO

Para Vieira (1999) o uso de marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo na prática clínica tem se expandido de maneira considerável. Isto se deve ao surgimento de novos métodos e de um melhor conhecimento sobre a fisiopatologia das doenças ósteo-metabólicas. Complementa que os marcadores podem ser divididos em marcadores de formação, que refletem a atividade dos osteoblastos, e os de reabsorção, que refletem a atividade dos osteoclastos. Dessa forma define os marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo como substâncias que retratam a formação ou a reabsorção ósseas.

Segundo Bord et al. (1996) as proteínas não-colágenas, presentes na matriz óssea, possuem a função de promover a mineralização óssea durante os fenômenos de formação e reabsorção deste tecido, regulando a adesão e a atividade celular. Citam que as proteínas não-colágenas presentes na matriz óssea mais importante para estes fenômenos, são: osteocalcina (OCN), osteopontina (OPN), osteonectina (ONC), osteoprotegerina (OPG) e a sialoproteína óssea (BSP). Quinn e Gisleespie (2005) e Andrade et al. (2007), acrescentam alguns fatores reguladores importantes no mecanismo de remodelação óssea e principalmente na promoção da osteoclastogênese, tais como: interleucinas, vitamina D3 e o fator de necrose tumoral (TNF).

Segundo Andia et al. (2006) o metabolismo ósseo está sob o controle de fatores sistêmicos, como os hormônios, e fatores locais, como os fatores de crescimento e as citocinas. Desta forma a homeostase do sistema esquelético é definida por uma remodelação óssea equilibrada, com um balanceio entre a fase de formação e reabsorção óssea. Algumas das principais citocinas envolvidas no processo de remodelação óssea são: interleucina-6 (IL-6), produzida pelos osteoclastos e responsável pelo aumento da reabsorção óssea através do estímulo dos osteoclastos; ligante do receptor do ativador do fator nuclear Kappa B (RANKL) com papel essencial na indução da osteoclastogênese; OPG produzida e secretada pelos osteoblastos e que regula negativamente a formação e a ativação dos osteoclastos; e OCN proteína responsável pela efetiva mineralização do tecido ósseo.

Motomura et al. (1998) afirmam que a IL-6 é uma citocina que está relacionada com o processo de reabsorção óssea. Na DF a IL-6 apresenta uma sobre-expressão devido a um aumento do processo de osteoclastogênese desta patologia. Chapurlat e Meunier (2000) enfatizam que a DF apresenta uma característica marcante na sua fisiopatologia, que é o aumento da reabsorção óssea osteoclástica induzida pela IL-6. Yamamoto et al. (1996) em um estudo de dois casos de DF associada a SMA avaliaram a função da IL-6, utilizando células fibrosas isoladas do osso displásico. Concluíram que IL-6 é responsável pela estimulação da formação dos osteoclastos, e que o aumento da síntese desta interleucina representa um papel patogênico nas lesões ósseas da SMA.

Riminucci et al. (2003) avaliaram a expressão da IL-6 em 4 casos de DF, nas células do estroma e osteoclastos. Em metade das amostras analisadas foram observadas alta expressão da IL-6 nos osteoclastos. Mais tarde em outra publicação Yamamoto (2006) em uma revisão do metabolismo ósseo associado a SMA, o autor demonstrou que ocorre uma produção aumentada de IL-6 no tecido ósseo acometido pela DF pela formação também aumentada de osteoclastos, assim como uma hiposfosfatemia.

Segundo Ross (2000) a osteoclastogênese das células progenitoras e a ativação dos osteoclastos maduros (processo de reabsorção óssea), está relacionado com a ligação do RANK com o RANKL. Nesse mecanismo a OPG desempenha um papel efetivo de inibição da ativação e maturação dos osteoclastos, ou seja na reabsorção óssea, pois esta proteína também é receptora do RANKL e desta forma atua como competidor de ligação com o RANK.

Andrade et al. (2007) relatam que o RANKL é uma proteína expressa por diferentes tipos celulares e quando ligada ao seu receptor, resulta em fusão, diferenciação e ativação de osteoclastos. Entretanto, a OPG, que é um receptor de RANKL, inibe a interação entre RANKL e RANK. Os osteoblastos maduros são um dos tipos celulares que expressam o RANKL e são responsáveis pela coordenação da formação e reabsorção óssea. Quinn e Gisleespie (2005) afirmam que a inibição dos osteoclastos pode ocorrer pela redução da produção de RANKL pelos osteoblastos, pela redução da ação do RANKL por bloqueio direto com a atuação da OPG e pela redução dos efeitos dos estimuladores do RANKL, desta forma uma vez que a OPG está ligada ao RANKL, este não pode se ligar ao RANK, impossibilitando

que as células osteoprogenitoras se diferenciem em osteoclastos e não haja reabsorção óssea.

Theill et al. (2002) em um estudo in vitro demonstraram que a OCN ativa a resposta de adesão e liberação dos osteoclastos presentes no tecido ósseo, após o aumento da secreção da OPN, fibronectina, BSP e formação de agentes de adesão focal. Para Sodek e McKee (2000) o tecido mineralizado apresenta proteínas essencialmente exclusivas de tecidos mineralizados, como a BSP e a OCN e outras que tem uma distribuição mais ampla, a ONC e a OPN.

Para Zhou et al. (2001) algumas proteínas como, a OCN, a BSP e a OPN, provavelmente apresentam função marcadora nas células com potencial osteogênico e cementogênico. Boskey (1998) salienta que estas mesmas proteínas participam da regulação de maturação do cristal de hidroxiapatita e desse modo inibe a formação óssea. Sommer et al. (1996) através de dois modelos de estudo observaram que a ONC, a maior constituinte da matriz orgânica (não-colágena), foi expressa por odontoblastos e condrócitos, sendo secretada pelos osteoblastos durante a formação óssea, desencadeando a formação de cristais de minerais e consequentemente a mineralização.

Cogan et al. (2004) afirmam que a BSP é a proteína mais abundante na matriz óssea, e está relacionada com a adesão dos osteoclastos à superfície óssea, através da ativação do mecanismo de reabsorção óssea, porém a sua associação com fibrilas colágenas criam alta concentração local de cálcio, acarretando na precipitação do mineral. Chen et al. (1998) relatam que a BSP é sintetizada pelos osteoblastos, odontoblastos e cementoblastos, e é própria dos tecidos mineralizados.

Outra proteína essencial para o desenvolvimento e remodelação óssea no processo de mineralização, segundo Muramatsu et al. (2005), a OPN está associada à ativação do mecanismo de reabsorção com a indução da adesão dos osteoclastos à superfície óssea. Além destas função a OPN está envolvida em diversos eventos biológicos, tais como: desenvolvimento e sobrevivência celular, resposta imunológica e tumorigênese.

Andrade et al. (2007) em uma revisão da literatura, relatam que as células mesenquimais provenientes da medula óssea e dos vasos sanguíneos, através do estímulo dos fatores de crescimento das proteínas morfogenéticas ósseas, diferenciam-se nas seguintes células osteogênicas: pré-osteoblastos, osteoblastos,

osteócitos e osteoclastos. Zhou et al. (1994) afirmam que os osteoblastos são células completamente diferenciadas com capacidade de migração e proliferação, e são consideradas as principais células osseoprogenitoras envolvidas na osteogênese. Segundo Young et al. (1993), os osteoclastos são originados de monócitos hematopoiéticos e macrófagos, e são células especializadas na reabsorção da matriz óssea.

Toyosawa et al. (2007) realizaram um estudo molecular e imunológico de 5 casos de FO e 9 casos de DF. As matrizes ósseas de ambas as lesões apresentaram padrões de expressão similares para todos os marcadores testados, exceto para OCN. Demonstraram que a análise imunoistoquímica para os marcadores osteogênicos, tais como OPN, não mostraram muita diferença entre a DF e o FO. No entanto, imunoistoquímica OCN demonstrou uma diferença marcante entre as duas patologias, com um padrão de imunorreatividade para OCN demonstrando forte expressão em toda extensão dos tecidos calcificados na DF, mas fraco nestas mesmas regiões para o FO. Desta forma concluem que o estudo demonstra claramente que a análise imunoistoquímica da OCN e análise das mutações do gene *GNAS1*, são métodos úteis na diferenciação entre as DF e o FO, e, além disso, sugerem que, provavelmente, são entidades patológicas distintas.

Em outro trabalho no mesmo ano, Toyosawa et al. (2007) realizaram um trabalho comparativo entre de 9 amostras de DF, 5 de FO, 2 de displasia fibro-óssea e 3 de tecido ósseo normal. Dentre os casos de DF 5 amostras eram constituídas da variante monostótica crâniofacial, 3 amostras da variante monostótica e 1 amostra da variante poliestótica, de ossos longos. Todos os 5 casos de FO foram derivados da maxila ou mandíbula. As lesões deste estudo foram diagnosticadas por meio de critérios clínicos, radiológicos e histológicos. Todas as amostras foram submetidas então ao procedimento de coloração imunoistoquímica, para a OPG e a OCN. Não houve diferença significativa da expressão na matriz óssea entre a DF e o FO apenas para a OCN. Nas amostras da DF craniofaciais, no entanto, mostrou forte imunorreatividade para OCN nas estruturas calcificadas, enquanto que o FO foi marcado apenas fracamente para OCN nas regiões comparáveis.

Segundo Han et al. (2008) a OCN é uma importante proteína relacionada com o metabolismo ósseo, secretada pelos osteoblastos maduros, odontoblastos e condrócitos, e sua principal função está associada à ligação do cálcio com o tecido ósseo e a ativação da formação óssea através da sua atuação sobre os

osteoblastos. Devido a esta função, os autores justificam o seu uso como um marcador bioquímico da formação óssea.

Em um outro estudo retrospectivo comparativo para a expressão de marcadores imunoistoquímico em lesões ósseas, Elias et al. (2010) avaliaram 10 amostras de FO, 10 de DF, 10 de cisto ósseo simples, 10 de lesão central de células gigantes e 5 de osteosarcoma. Todas as amostras foram revisadas para confirmação do diagnóstico histopatológico, e quando necessário os exames de imagem foram solicitados. Para a análise imunoistoquímica foram utilizados os seguintes marcadores: RANK, RANKL, OPG, e OCN. Para a análise da coloração foram considerados os números de células positivas e negativas nas amostras das respectivas lesões ósseas. Para as análises quantitativas foram avaliadas as células do estroma fibroblástico e as células circunjacentes da matriz do tecido ósseo (osteoblastos e osteoclastos). Como resultado os autores encontraram na matriz óssea dos FO uma maior expressão do marcador RANK enquanto no estroma a maior expressão foi do RANKL. Nos casos de DF os marcadores mais evidentes tanto na matriz óssea quanto nas células do estroma foram o OCN e OPG. Outro resultado marcante foi a expressão evidente no estroma do marcador RANK nos casos de lesão central de células gigantes.

Segundo Seifert et al. (2015), várias formas, tipos e subtipos de marcadores ósseos são usados em todo o mundo. Alguns fatores tais como a RANK, RANKL, OPG, hormônio de crescimento e vitamina D possuem uma grande influência sobre os ossos do esqueleto e podem ser considerados marcadores de diagnóstico importantes. Alguns marcadores de atividade de remodelação óssea já são bem conhecidos e utilizados em diagnósticos de rotina, e outros são usados raramente, devido à falta de adequado conhecimento. O RANKL desempenha um papel importante na regulação do processo de remodelação óssea. O equilíbrio entre OPG e RANKL é um fator determinante na diferenciação e na atividade dos osteoclastos. A relação entre estes fatores pode ser utilizado como um marcador de atividade de remodelação óssea, e também para a avaliação do grau de mineralização óssea. Flint et al. (2009) afirmam que RANK e RANKL desencadeiam a diferenciação, proliferação e a ativação dos osteoclastos. Desta forma estes fatores regulam a fase de reabsorção óssea durante a remodelação. Salientam que outro fator importante nesta fase é a OPG, que é produzida pelos osteoblastos, células endoteliais, músculo vascular liso, células linfóides e outros tipos de células, proteína essa

responsável pela regulação da massa óssea. Concluem que a utilização de marcadores ósseos pode ser uma ferramenta muito eficaz no diagnóstico de doenças esqueléticas, e também é útil na previsão de resultados do tratamento ou no controle do curso da doença.

3 PROPOSIÇÃO

O trabalho tem como proposta a análise retrospectiva de casos de displasia fibrosa e fibroma ossificante da cavidade oral, revisando alguns dados clínico-demográficos e os aspectos histomorfológicos potencialmente indicativos para uma diferenciação, criando desta forma um perfil histopatológico destas patologias. Este estudo também objetivou avaliar o estudo imunoistoquímico da expressão da interleucina 6 (IL-6), osteoprotegerina (OPG), osteocalcina (OCN) e o ligante do receptor ativador do fator nuclear Kappa B (RANKL), nas células de casos de displasia fibrosa e fibroma ossificante.

4 CASUÍSTICA - MATERIAL E MÉTODOS

4.1 CASUÍSTICA - MATERIAL

Foram selecionados para esse trabalho 54 casos, sendo 30 casos de displasia fibrosa (DF) e 24 casos de fibroma ossificante (FO), diagnosticados no Ambulatório de Estomatologia da Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo no período de 1980 a 2009. Todos os pacientes apresentavam prontuário clínico, porém devido a antiguidade de alguns casos, não foi possível resgatar as documentações imagenológicas, tais como radiografias e tomografias computadorizadas. Desta forma não serão abordados neste estudo os aspectos radiográficos das duas entidades.

Todos os casos de DF avaliados neste trabalho foram da região maxilomandibular, porém a distinção das suas duas variantes, a monostótica e polioestóticas assim como alguma condição sindrômica, não foi realizada pela ausência de informações complementares e investigativas nos prontuários da grande maioria dos pacientes estudados, desta forma todos os casos foram incluídos no mesmo grupo das DF, evitando desta forma subgrupos de estudo com dados clínicos insuficientes.

Apesar do fibroma ossificante juvenil trabecular e do fibroma ossificante juvenil psamomatoide não serem consideradas entidades patológicas distintas mas variantes histológicas, estas não foram incluídas no grupo dos FO neste estudo, e foram incluídas no critério de exclusão, pois apresentam características clínicas e histopatológicas peculiares que os diferem do FO, e a maioria dos casos foram diagnosticados anteriormente a atual classificação com suas variantes histológicas.

4.2 MÉTODOS

Em uma primeira etapa do trabalho foi realizada uma análise retrospectiva dos 54 casos, avaliando os seguintes dados clínico-demográficos: idade, gênero, cor da pele e localização da lesão (maxila ou mandíbula). Os diagnósticos revisados foram obtidos dos laudos dos exames anatomopatológicos dos casos de DF e FO definidos pela análise de uma amostra de biópsia incisional ou da peça cirúrgica, sendo que os diagnósticos não específicos, como lesão fibro-óssea, foram excluídos da pesquisa. Todas as lâminas coradas com hematoxilina-eosina (HE) revisadas neste estudo, foram obtidas do arquivo de lâminas do Laboratório de Anatomia Patológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, e seguiram uma padronização de processamento para análise microscópica desta instituição.

4.2.1 Processamento histológico

Como os materiais cirúrgicos coletados nas biópsias eram calcificados, estes foram imersos em solução de ácido fórmico a 20% e água destilada para descalcificação por um período entre 4 a 7 dias, dependendo das dimensões das peças. Na sequência foi realizada a desidratação com álcool, diafanização com solução de xilol e finalmente a impregnação por parafina. Para a técnica da HE foram realizados cortes com 4 µm e posteriormente corados.

4.2.2 Revisão das lâminas histológicas

Todos os laudos histopatológicos foram revisados pelo pesquisador e por um especialista em patologia oral, em microscópio de luz convencional (modelo Eclipse E200®, Nikon do Brasil Ltda., São Paulo, SP, Brasil) sob foco fixo e clareza de campo com aumento final de 40 vezes, utilizando os seguintes critérios

histomorfológicos mais sugestivos, baseados na classificação atual dos tumores da cabeça e pescoço de Barnes et al. (2005) da Organização Mundial da Saúde e nos estudos de Rocha (2000) e Ribeiro (2011), utilizados para o diagnóstico histológico diferencial da DF e do FO:

- 1- limite entre a lesão e o tecido ósseo adjacente;
- 2- calcificações cementoides (depósitos esféricos basofílicos);
- 3- espaços negativos limítrofes entre o tecido ósseo e o tecido conjuntivo;
- 4- intensidade da celularidade do estroma e;
- 5- paralelismo das trabéculas ósseas lesionais.

Com base na revisão de literatura realizada, a única característica histológica totalmente diferencial entre as duas patologias é o limite entre a lesão e o tecido ósseo adjacente, porém em diversos casos tal critério não pode ser observado pelo patologista devido a não inclusão desta área na peça cirúrgica. As demais características não diferenciam as lesões quando avaliadas separadamente, desta forma foram confirmados com o diagnóstico de DF as lâminas que apresentaram todas ou a maioria (3 ou mais) das seguintes características: uma continuidade da lesão com o tecido ósseo (cortical) adjacente, quantidade mínima ou ausência de depósitos mineralizados esféricos basofílicos, presença de espaços negativos de separação entre o tecido ósseo lesional e o tecido conjuntivo circunjacente, uma intensidade de celularidade do estroma de pobre a moderado (normalmente apresentando células gigantes multinucleadas) e uma disposição mais uniforme na maioria das trabéculas ósseas lesionais. E confirmados como FO quando apresentaram todas ou a maioria (3 ou mais) das seguintes características: limite nítido entre a lesão e o tecido ósseo (cortical), presença de depósitos mineralizados esféricos basofílicos, ausência de espaço negativo de separação entre o tecido ósseo lesional e o tecido conjuntivo, uma estroma altamente celular e disposição mais irregular das trabéculas ósseas lesionais

4.2.3 Imunoistoquímica para revelação

Foram selecionados para esta fase os casos que apresentavam as peças cirúrgicas armazenadas em blocos de parafina com condições para confecção de novas lâminas com características histomorfológicas mínimas de avaliação. Desta forma foi possível realizar a imunoistoquímica de 9 casos de FO e 7 casos de DF, que foram coradas com os seguintes marcadores: interleucina 6 (IL-6), osteoprotegerina (OPG), osteocalcina (OCN) e o ligante do receptor do ativador do fator nuclear Kappa B (RANKL). Todos os marcadores imunoistoquímicos elegidos estão relacionados com metabolismo ósseo, sendo um marcador relacionados a formação óssea (OCN), dois marcadores relacionados com a reabsorção óssea (IL-6 e RANKL) e um marcador relacionado com a inibição da reabsorção óssea (OPG), abrangendo desta forma as duas fases do processo de remodelação óssea associado as patologias do osso, como a DF e o FO.

Os 16 espécimes emblocados em parafina sofreram cortes com 3µm de espessura e montados em lâminas de vidro previamente tratadas com solução de 3-aminopropiltrietoxilano (Sigma St. Louis, MO, USA). Para o estudo imunoistoquímico foi utilizada a técnica da estreptoavidina-biotina (LSAB – Label Streptadivin Biotin) para identificação de RANKL e OPG e utilizado o método do polímero para identificação de IL-6 e OCN. Posteriormente os cortes foram submetidos aos anticorpos policlonais anti-IL6, anti-OCN, anti-OPG e anti-RANKL (Tabela 4.1). Inicialmente, os cortes sobre as lâminas foram desparafinizados e hidratados por meio de:

- 1-xilol, 3 vezes, 10 minutos cada vez;
- 2-álcool absoluto, 3 vezes, 2 minutos cada vez;
- 3-álcool etílico 95% 1 vez, 2 minutos;
- 4-solução salina tamponada de Tris (TBS), pH=7.2- 1 minuto.

Em seguida, as lâminas foram incubadas em peróxido de hidrogênio (Merck) a 3% com metanol, por 40 minutos, para o bloqueio da peroxidase endógena. Imediatamente, as lâminas foram novamente lavadas com TBS e, em seguida, foram incubadas em solução TBS-BSA por 20 minutos, a fim de se obter o bloqueio das ligações protéicas inespecíficas. Novamente as lâminas foram lavadas com TBS e, em seguida, incubadas com os quatro anticorpos primários, por 18 horas e mantidas

na temperatura de 4°C. Todas as diluições foram realizadas utilizando PBS associado a soro albumina bovina (PBS-BSA) a 1%.

As diluições dos anticorpos foram determinadas em etapa de padronização. Após o período de 18 horas, foram realizadas lavagens consecutivas e, posteriormente, as lâminas foram incubadas com os anticorpos biotinilados anti-IgG de coelho/camundongo/cabras por 30 minutos, à temperatura de 22 a 25°C, seguido pela incubação da streptavidina marcada com peroxidase por 30 minutos, à temperatura ambiente (kit LSAB+, Peroxidase- Universal- K0690, DAKO, Carpinteria, CA) para os anticorpos RANKL e OPG. As lâminas foram incubadas com anticorpos anti-IgG de camundongo e coelho ligados a polímero (EnVision + Dual Link System-HRP, K4061, DAKO) durante 90 minutos para os anticorpos IL-6 e OCN. As lâminas foram novamente lavadas com TBS e foi realizada a revelação da reação utilizando o 3.3'-Diaminobenzidina (DAB) em uma solução cromogênica (K3468, DAKO), por 2 a 3 minutos para IL-6, RANKL e OPG e 15 segundos para OCN, à temperatura ambiente. A reação foi interrompida com água destilada e as lâminas contra-coradas com hematoxilina por 15 segundos, à temperatura ambiente. Após lavadas com água corrente por 10 minutos, as lâminas foram desidratadas com álcool, passadas em xilol e montadas com solução de resina não aquosa (Entellan-Mikroskopie-Merck).

Tabela 4.1 – Dados dos anticorpos

Anticorpo	Código	Diluição	Fabricante
Anti- IL-6	M-19	1:200	Santa Cruz Biotechnology, CA, USA
Anti-OCN	FL-100	1:200	Santa Cruz Biotechnology, CA, USA
Anti-OPG	N-20	1:100	Santa Cruz Biotechnology, CA, USA
Anti-RANKL	N-19	1:100	Santa Cruz Biotechnology, CA, USA

Fonte: O autor.

4.2.4 Leitura das lâminas da imunoistoquímica

A análise quantitativa da expressão dos marcadores IL-6, OCN, OPG e RANKL foi verificada nos osteócitos, osteoblastos, osteoclastos e no estroma. A leitura das lâminas foram realizadas pelo pesquisador e por especialista em patologia oral, verificadas em até 10 campos microscópicos consecutivos dependendo do tamanho da amostra, com magnificação de até 400 vezes. Empregou-se uma proporção em termos percentuais entre a contagem total de células (positivas e negativas) e a contagem de células positivas na área de interesse utilizando um sistema de gradação da expressão proposto por Tóbon-Arroyave et al. (2005): 0) nenhuma célula marcada; 1) <25% das células marcadas; 2) 25-50% das células marcadas e 3) >50% das células marcadas. Baseado neste sistema foram consideradas como imunomarcações positivas, para fins estatísticos, as lâminas que apresentaram gradação 2 e 3 de células intensamente coradas nas diferentes células/tecidos.

4.2.5 Análise estatística

A análise dos dados demográficos (idade, sexo, cor da pele e localização da lesão) foi realizada por meio de estatística descritiva através de média e desvio padrão para variáveis quantitativas e frequência absoluta e relativa no caso das variáveis qualitativas. Para a análise dos dados histológicos e imunoistoquímicos os seguintes testes não-paramétricos foram aplicados: a) teste de Qui-quadrado para comparação entre a DF e o FO com os cinco parâmetros histológicos (limite lesão/tecido ósseo, calcificações cementoides, espaços negativos limítrofes, celularidade do estroma e paralelismo das trabéculas) e o b) teste exato de Fisher para comparação dos quatro marcadores ósseos (IL-6, OCN, OPG e RANKL) em quatro diferentes locais (osteócitos, osteoblastos, osteoclastos e estroma) com os diagnósticos de DF e FO. Os resultados foram apresentados através de tabelas, e nível de significância foi considerado para valores de $p < 0,05$. Para os cálculos, foi utilizado o software estatístico Minitab, versão 16.1 (Chicago, IL, USA).

4.2.6 Atendimento às normas de bioética

O projeto de pesquisa desenvolvido foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, de acordo com a resolução 196/96 do CNS segundo parecer CEP nº 1.824.834/2016 (Anexo A).

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-DEMOGRÁFICAS E HISTOPATOLÓGICAS

Os dados clínico-demográficos dos 54 pacientes (30 casos de DF e 24 casos de FO) avaliados encontram-se na Tabela 5.1, assim como os respectivos diagnósticos histopatológicos localizados nos laudos.

Tabela 5.1 – Dados clínicos e diagnósticos histopatológicos

Paciente	Gênero	Idade (anos)	Raça	Localização	Diagnóstico
1	M	24	Le	MD	DF
2	M	20	Xa	MD	DF
3	F	36	Fe	MX	DF
4	F	28	Me	MX	DF
5	M	11	Le	MX	FO
6	M	17	Fe	MD	DF
7	F	23	Fe	MD	DF
8	F	11	Ind	MX	FO
9	M	12	Me	MD	FO
10	M	8	Fe	MD	DF
11	F	19	Ind	MD	FO
12	M	21	Xa	MX	FO
13	M	57	Me	MX	FO
14	F	4	Le	MD	DF
15	F	7	Xa	MX	DF
16	F	25	Xa	MD	FO
17	F	4	Le	MD	DF
18	M	27	Le	MX	DF
19	M	12	Le	MX	DF
20	F	45	Ind	MX	DF
21	F	6	Fe	MX	DF
22	F	10	Le	MD	DF
23	F	33	Le	MD	FO

continua

Tabela 5.1 – Dados clínicos e diagnósticos histopatológicos
conclusão

Paciente	Gênero	Idade (anos)	Raça	Localização	Diagnóstico
24	F	41	Le	MX	DF
25	F	8	Le	MX	FO
26	F	3	Le	MX	DF
27	F	9	Le	MD	FO
28	F	48	Le	MX	DF
29	M	7	Me	MX	FO
30	F	47	Fe	MD	FO
31	M	25	Fe	MX	DF
32	M	11	Le	MD	FO
33	F	54	Ind	MX	DF
34	F	7	Le	MX	DF
35	F	12	Le	MD	FO
36	F	52	Le	MD	FO
37	M	13	Le	MD	DF
38	F	15	Le	MD	FO
39	M	34	Le	MD	FO
40	M	7	Me	MX	FO
41	M	19	Xa	MX	DF
42	M	24	Le	MD	DF
43	M	22	Me	MX	DF
44	M	21	Le	MD	DF
45	F	13	Xa	MD	DF
46	F	14	Le	MX	FO
47	F	10	Le	MD	DF
48	M	16	Le	MD	FO
49	F	56	Me	MX	FO
50	F	37	Le	MX	FO
51	F	17	Fe	MX	FO
52	F	7	Fe	MX	FO
53	F	89	Me	MX	DF
54	F	20	Fe	MD	DF

Fonte: O autor.

F: Feminino, M: Masculino, Le: Leucoderma, Xa: Xantoderma, Fe: Feoderma, Me: Melanoderma, MD: Mandíbula; MX: Maxila; DF: Displasia Fibrosa; FO: Fibroma Ossificante, Ind: Indeterminado

Um resumo das características histopatológicas avaliadas na revisão das 54 lâminas dos respectivos pacientes podem ser observadas na Tabela 5.2. Após a revisão, 33 casos foram definidos como DF e 21 casos como FO. Os resultados dos diagnósticos confirmados após a revisão das lâminas encontram-se na Tabela 5.4. Do total de casos houve alteração no diagnóstico em 7 casos, totalizando 12,96%. Em 5 casos (lâminas 12, 16, 29, 40 e 49) o diagnóstico no laudo foi de FO e passou para DF. A justificativa encontrada para o diagnóstico de FO das lâminas 12, 29, 40 e 49 foi a presença de calcificações cementóides (figuras 5.1, 5.2, 5.3 e 5.4), e na lâmina 16 foi a falta de identificação do limite entre a lesão e o tecido ósseo adjacente (Figura 5.5), no entanto todos os outros parâmetros histológicos utilizados são indicativos para o diagnóstico de DF. De outro modo em 2 casos (lâminas 22 e 44) o diagnóstico no laudo foi de DF e passou para FO. A justificativa encontrada para o diagnóstico de DF da lâmina 22 foi a ausência de limite entre lesão e o tecido ósseo (Figura 5.6) e da lâmina 44 foi a ausência de calcificações (Figura 5.7), porém todas as outras características são compatíveis com o FO.

Tabela 5.2 – Critérios histopatológicos para revisão das lâminas e diagnósticos revisados

Lâmina	Limite Lesão/Tecido	Calcificação	Espaços Negativos	Celularidade Estroma	Disposição Trabéculas	Diagnóstico Revisado
1	ausente	ausente	presente	moderada	regular	DF
2	ausente	ausente	presente	alta	regular	DF
3	ausente	presente	ausente	moderada	regular	DF
4	ausente	presente	presente	baixa	irregular	DF
5	presente	presente	ausente	alta	irregular	FO
6	ausente	ausente	presente	alta	regular	DF
7	ausente	ausente	ausente	baixa	irregular	DF
8	presente	presente	ausente	baixa	irregular	FO
9	indefinido	presente	ausente	alta	regular	FO
10	indefinido	ausente	presente	moderada	irregular	DF
11	presente	ausente	ausente	alta	irregular	FO
12	ausente	presente	presente	moderada	regular	DF

continua

Tabela 5.2 – Critérios histopatológicos para revisão das lâminas e diagnósticos revisados
continuação

Lâmina	Limite Lesão/Tecido	Calcificação	Espaços Negativos	Celularidade Estroma	Disposição Trabéculas	Diagnóstico Revisado
13	presente	presente	ausente	alta	regular	FO
14	indefinido	ausente	presente	moderada	regular	DF
15	ausente	ausente	ausente	baixa	irregular	DF
16	indefinido	ausente	presente	moderada	regular	DF
17	ausente	ausente	presente	moderada	irregular	DF
18	ausente	presente	presente	moderada	regular	DF
19	indefinido	ausente	presente	moderada	irregular	DF
20	ausente	presente	presente	moderada	regular	DF
21	ausente	ausente	ausente	moderada	regular	DF
22	presente	presente	ausente	baixa	irregular	FO
23	indefinido	presente	ausente	alta	regular	FO
24	ausente	ausente	presente	baixa	regular	DF
25	indefinido	presente	presente	alta	irregular	FO
26	ausente	ausente	presente	alta	regular	DF
27	presente	presente	ausente	alta	irregular	FO
28	ausente	ausente	presente	moderada	irregular	DF
29	ausente	presente	presente	moderada	regular	DF
30	indefinido	presente	ausente	alta	irregular	FO
31	ausente	ausente	ausente	moderada	regular	DF
32	presente	ausente	ausente	alta	irregular	FO
33	indefinido	ausente	presente	moderada	regular	DF
34	ausente	presente	presente	alta	regular	DF
35	indefinido	presente	presente	alta	irregular	FO
36	presente	presente	ausente	baixa	irregular	FO
37	ausente	ausente	ausente	alta	regular	DF
38	indefinido	presente	ausente	alta	regular	FO
39	presente	presente	presente	alta	irregular	FO
40	ausente	presente	presente	alta	regular	DF
41	indefinido	ausente	presente	moderada	regular	DF
42	ausente	presente	presente	moderada	regular	DF

continua

Tabela 5.2 – Critérios histopatológicos para revisão das lâminas e diagnósticos revisados

conclusão						
Lâmina	Limite Lesão/Tecido	Calcificação	Espaços Negativos	Celularidade Estroma	Disposição Trabéculas	Diagnóstico Revisado
43	ausente	ausente	presente	baixa	regular	DF
44	presente	ausente	ausente	alta	irregular	FO
45	ausente	presente	ausente	moderada	regular	DF
46	presente	presente	ausente	alta	regular	FO
47	ausente	ausente	presente	alta	regular	DF
48	indefinido	presente	ausente	alta	irregular	FO
49	indefinido	presente	presente	moderada	regular	DF
50	presente	presente	ausente	alta	irregular	FO
51	presente	presente	presente	baixa	irregular	FO
52	presente	presente	ausente	alta	irregular	FO
53	indefinido	ausente	presente	moderada	irregular	DF
54	ausente	ausente	ausente	alta	regular	DF

Fonte: O autor.

DF: Displasia Fibrosa, FO: Fibroma Ossificante

Figura 5.1 – Corte histológico da lâmina 12: demonstrando a presença de calcificações cementóides. H.E. 40X.

Fonte: O autor.

Figura 5.2 – Corte histológico da lâmina 29: demonstrando a presença de calcificações cementoides. H.E. 40X.

Fonte: O autor.

Figura 5.3 – Corte histológico da lâmina 40: demonstrando a presença de calcificações cementoides. H.E. 40X.

Fonte: O autor.

Figura 5.4 – Corte histológico da lâmina 49: demonstrando a presença de calcificações cementóides. H.E. 40X.

Fonte: O autor.

Figura 5.5 – Corte histológico da lâmina 16: demonstrando a falta de identificação do limite entre a lesão e o tecido ósseo adjacente. H.E. 10X.

Fonte: O autor.

Figura 5.6 – Corte histológico da lâmina 22: demonstrando a ausência de limite definido entre lesão e o tecido ósseo. H.E. 40X.

Fonte: O autor.

Figura 5.7 – Corte histológico da lâmina 44: demonstrando a ausência de calcificações cementóides. H.E. 40X.

Fonte: O autor.

O limite entre a lesão e o tecido ósseo adjacente foi observado em 12 dos 21 casos de FO e em nenhum dos 33 casos de DF. A continuidade entre a lesão e o tecido ósseo adjacente foi observado em 26 dos 33 casos de DF e em nenhum dos 21 casos de FO. Não foi possível determinar o limite entre essas estruturas em 7 casos de DF e em 8 casos de FO.

As estruturas eféricas calcificadas (calcificações cementoides) foram observadas em 12 dos 33 casos de DF e em 17 dos 21 casos de FO. Não foram observadas calcificações em 21 dos 33 casos de DF e em 4 casos dos 21 de FO.

Espaços negativos entre o tecido ósseo e o tecido conjuntivo foram observados em 25 dos 33 casos de DF e em 4 dos 21 casos de FO. Não foram observados os espaços vazios em 8 casos de DF e em 17 casos de FO.

O estroma demonstrou alta celularidade em 6 dos 33 casos de DF e em 19 dos 21 casos de FO. Uma celularidade moderada foi observada em 22 casos de DF e em nenhum de FO. E um estroma com baixa celularidade foi observado em 5 casos de DF e em 2 casos de FO.

A disposição das trabéculas ósseas lesionais apresentou um padrão mais regular (uniforme) em 25 dos 33 casos de DF e em 5 dos 21 casos de FO. E apresentaram uma disposição mais irregular em 8 casos de DF e em 16 casos de FO.

As cinco características analisadas mostraram significância estatística, e dessa forma se correlacionam com os diagnósticos de DF ou FO conforme especificado na Tabela 5.3 e discriminado a seguir:

1- Limite entre a lesão e o tecido ósseo adjacente ($p < 0,001$): presença de limite indicativo de diagnóstico FO, enquanto que a ausência de limite é um indicativo de diagnóstico DF;

2- Calcificação cementoides ($p = 0,001$): presença de calcificação mais relacionado com diagnóstico FO, enquanto que ausência está mais relacionada com diagnóstico de DF;

3- Espaços negativos limítrofes entre o tecido ósseo e o tecido conjuntivo ($p < 0,001$): presença de espaços mais relacionada à diagnóstico de DF e ausência mais relacionada à diagnóstico de FO;

4- Intensidade da celularidade do estroma ($p < 0,001$): moderada mais relacionada com diagnóstico de DF e alta mais relacionada com diagnóstico de FO;

5- Paralelismo das trabéculas ósseas lesionais ($p<0,001$): disposição regular mais relacionada com diagnóstico DF e irregular com diagnóstico FO;

Tabela 5.3 - Correlação entre as características histológicas e os diagnósticos DF e FO

			DF		FO	p-valor ¹
			(N=33)		(N=21)	
Limite	ausente	26	(78.8%)	0	(0.0%)	<0,001
	indefinido	7	(21.2%)	8	(38.1%)	
	presente	0	(0.0%)	13	(61.9%)	
Calcificação	ausente	21	(63.6%)	4	(19.0%)	0,001
	presente	12	(36.4%)	17	(81.0%)	
Espaços	ausente	8	(24.2%)	17	(81.0%)	<0,001
	presente	25	(75.8%)	4	(19.0%)	
Celularidade	alta	7	(21.2%)	17	(81.0%)	<0,001
	baixa	5	(15.2%)	4	(19.0%)	
	moderada	21	(63.6%)	0	(0.0%)	
Disposição	irregular	8	(24.2%)	16	(76.2%)	<0,001
	regular	25	(75.8%)	5	(23.8%)	

Fonte: O autor.

¹ Teste de Qui-quadrado

A Tabela 5.4 apresenta os resultados dos diagnósticos final dos 54 casos após a revisão das lâminas seguindo os critérios histopatológicos previamente definidos.

Tabela 5.4 – Resultados dos diagnósticos histopatológicos após a revisão das lâminas

Paciente	Gênero	Idade (anos)	Raça	Localização	Diagnóstico Revisado
1	M	24	Le	MD	DF
2	M	20	Xa	MD	DF
3	F	36	Fe	MX	DF
4	F	28	Me	MX	DF
5	M	11	Le	MX	FO
6	M	17	Fe	MD	DF
7	F	23	Fe	MD	DF

continua

Tabela 5.4 – Resultados dos diagnósticos histopatológicos após a revisão das lâminas

continuação

8	F	11	Ind	MX	FO
9	M	12	Me	MD	FO
10	M	8	Fe	MD	DF
11	F	19	Ind	MD	FO
12	M	21	Xa	MX	DF
13	M	57	Me	MX	FO
14	F	4	Le	MD	DF
15	F	7	Xa	MX	DF
16	F	25	Xa	MD	DF
17	F	4	Le	MD	DF
18	M	27	Le	MX	DF
19	M	12	Le	MX	DF
20	F	45	Ind	MX	DF
21	F	6	Fe	MX	DF
22	F	10	Le	MD	FO
23	F	33	Le	MD	FO
24	F	41	Le	MX	DF
25	F	8	Le	MX	FO
26	F	3	Le	MX	DF
27	F	9	Le	MD	FO
28	F	48	Le	MX	DF
29	M	7	Me	MX	DF
30	F	47	Fe	MD	FO
31	M	25	Fe	MX	DF
32	M	11	Le	MD	FO
33	F	54	Ind	MX	DF
34	F	7	Le	MX	DF
35	F	12	Le	MD	FO
36	F	52	Le	MD	FO
37	M	13	Le	MD	DF
38	F	15	Le	MD	FO
39	M	34	Le	MD	FO

continua

Tabela 5.4 – Resultados dos diagnósticos histopatológicos após a revisão das lâminas

conclusão					
40	M	7	Me	MX	DF
41	M	19	Xa	MX	DF
42	M	24	Le	MD	DF
43	M	22	Me	MX	DF
44	M	21	Le	MD	FO
45	F	13	Xa	MD	DF
46	F	14	Le	MX	FO
47	F	10	Le	MD	DF
48	M	16	Le	MD	FO
49	F	56	Me	MX	DF
50	F	37	Le	MX	FO
51	F	17	Fe	MX	FO
52	F	7	Fe	MX	FO
53	F	89	Me	MX	DF
54	F	20	Fe	MD	DF

Fonte: O autor.

F: Feminino, M: Masculino, Le: Leucoderma, Xa: Xantoderma, Fe: Feoderma, Me: Melanoderma, MD: Mandíbula; MX: Maxila; DF: Displasia Fibrosa; FO: Fibroma Ossificante, Ind: Indeterminado

Posteriormente a revisão das lâminas os dados clínico-demográficos dos 54 pacientes foram analisados. Dos 33 casos de DF, 57,5% (19/33) eram do gênero feminino e 42,4% (14/33) do masculino, definindo uma proporção entre o sexo feminino e masculino de 1,35:1. A idade variou dos 3 aos 89 anos, com uma média de 23,39 anos. Em relação à raça, 12 pacientes eram leucodermas, 7 feodermas, 6 xantodermas, 6 melanodermas e 2 com raça indeterminada. Quanto a localização 20 pacientes foram acometidos na maxila e 13 na mandíbula.

Dos 21 casos de FO, 66,6% (14/21) eram do gênero feminino e 33,3% (7/21) do masculino, definindo uma proporção entre o sexo feminino e masculino de 2:1. A idade variou dos 7 aos 57 anos, com uma média de 21,57 anos. Em relação à raça, 14 pacientes eram leucodermas, 3 feodermas, 2 melanodermas, nenhum xantoderma e 2 com raça indeterminada. Quanto a localização, 13 pacientes foram acometidos na mandíbula e 8 na maxila.

5.2 EXPRESSÃO DA IL-6, OPG, OCC E RANKL

A imunorreatividade de cada um dos marcadores (IL-6, OPG, OCC e RANKL) foi verificada em 9 casos de FO (lâminas 8, 11, 27, 30, 32, 36, 38, 44 e 52) e em 7 casos de DF (lâminas 3, 20, 21, 37, 43, 45 e 53) nas seguintes células: osteócitos, osteoblastos e osteoclastos, e no estroma. As tabelas 5.5, 5.6, 5.7 e 5.8 apresentam um resumo da expressão destes marcadores nos respectivos locais.

Tabela 5.5 – Imunoexpressão da interleucina-6 (IL-6) no estroma, osteócitos, osteoblastos e osteoclastos nos casos de DF e FO

Lâmina	Diagnóstico	Estroma	Osteócitos	Osteoblastos	Osteoclastos
3	DF	+	-	+	+
20	DF	+	-	-	-
21	DF	-	-	-	-
37	DF	+	+	+	+
43	DF	+	-	-	+
45	DF	-	+	-	-
53	DF	-	-	-	-
8	FO	-	-	-	-
11	FO	-	+	+	-
27	FO	-	+	-	-
30	FO	-	+	-	-
32	FO	-	+	-	-
36	FO	-	-	-	-
38	FO	-	-	-	-
44	FO	-	+	-	-
52	FO	+	-	-	-

Fonte: O autor.

DF: Displasia Fibrosa, FO: Fibroma Ossificante

Tabela 5.6 – Imunoexpressão da osteoprotegerina (OPG) no estroma, osteócitos, osteoblastos e osteoclastos nos casos de DF e FO

Lâmina	Diagnóstico	Estroma	Osteócitos	Osteoblastos	Osteoclastos
3	DF	+	+	+	+
20	DF	+	+	+	+
21	DF	+	+	+	+
37	DF	+	+	+	+
43	DF	+	+	+	+
45	DF	-	+	-	-
53	DF	+	+	+	+
8	FO	-	-	-	-
11	FO	-	-	-	-
27	FO	+	-	-	-
30	FO	-	-	-	-
32	FO	-	-	-	-
36	FO	+	+	+	+
38	FO	-	-	-	-
44	FO	+	-	+	-
52	FO	-	-	-	-

Fonte: O autor.

DF: Displasia Fibrosa, FO: Fibroma Ossificante

Tabela 5.7 – Imunomexpressão da osteocalcina (OCN) no estroma, osteócitos, osteoblastos e osteoclastos nos casos de DF e FO

Lâmina	Diagnóstico	Estroma	Osteócitos	Osteoblastos	Osteoclastos
3	DF	-	-	+	-
20	DF	-	-	-	-
21	DF	-	+	+	-
37	DF	-	+	-	+
43	DF	-	+	+	+
45	DF	-	-	-	-
53	DF	-	-	+	+
8	FO	-	-	-	+

continua

Tabela 5.7 – Imunomexpressão da osteocalcina (OCN) no estroma, osteócitos, osteoblastos e osteoclastos nos casos de DF e FO
conclusão

Lâmina	Diagnóstico	Estroma	Osteócitos	Osteoblastos	Osteoclastos
11	FO	-	-	-	-
27	FO	-	-	-	+
30	FO	-	-	-	+
32	FO	-	-	-	+
36	FO	-	+	+	-
38	FO	-	-	-	-
44	FO	-	-	+	-
52	FO	-	+	-	-

Fonte: O autor.

DF: Displasia Fibrosa, FO: Fibroma Ossificante

Tabela 5.8 – Imunoexpressão do ligante do receptor do ativador do fator nuclear Kappa B (RANKL) no estroma, osteócitos, osteoblastos e osteoclastos nos casos de DF e FO

Lâmina	Diagnóstico	Estroma	Osteócitos	Osteoblastos	Osteoclastos
3	DF	+	+	+	+
20	DF	-	-	+	-
21	DF	+	-	+	+
37	DF	-	-	+	-
43	DF	-	-	-	-
45	DF	+	-	+	-
53	DF	-	-	-	-
8	FO	+	-	-	-
11	FO	+	-	+	-
27	FO	+	-	+	-
30	FO	+	-	+	-
32	FO	+	-	-	-
36	FO	-	-	-	-
38	FO	-	-	-	-
44	FO	-	-	-	-
52	FO	+	-	+	-

Fonte: O autor.

DF: Displasia Fibrosa, FO: Fibroma Ossificante

Das 16 lâminas de imunoistoquímica analisadas, 43,8% (7/16) tinham diagnóstico de DF e 56,3% (9/16) tinham diagnóstico de FO. A tabela 5.9 a seguir mostra o resultado das correlações entre os marcadores (IL-6, OCN, OPG e RANKL) / locais (osteócitos, osteoblastos, osteoclastos e no estroma) com os diagnósticos de DF e FO.

Tabela 5.9 - Correlação entre marcadores/locais e os diagnósticos de DF e FO

		DF		FO		
		(N=7)		(N=9)		p-valor ¹
IL-6 estroma	negativo	3	(42.9%)	8	(88.9%)	0,105
	positivo	4	(57.1%)	1	(11.1%)	
IL-6 osteócito	negativo	5	(71.4%)	4	(44.4%)	0,357
	positivo	2	(28.6%)	5	(55.6%)	
IL-6 osteoblasto	negativo	5	(71.4%)	8	(88.9%)	0,550
	positivo	2	(28.6%)	1	(11.1%)	
IL-6 osteoclasto	negativo	4	(57.1%)	9	(100.0%)	0,062
	positivo	3	(42.9%)	0	(0.0%)	
OCN estroma	negativo	7	(100.0%)	9	(100.0%)	-
	positivo	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
OCN osteócito	negativo	4	(57.1%)	8	(88.9%)	0,261
	positivo	3	(42.9%)	1	(11.1%)	
OCN osteoblasto	negativo	3	(42.9%)	6	(66.7%)	0,614
	positivo	4	(57.1%)	3	(33.3%)	
OCN osteoclasto	negativo	4	(57.1%)	4	(44.4%)	1,000
	positivo	3	(42.9%)	5	(55.6%)	
OPG estroma	negativo	1	(14.3%)	6	(66.7%)	0,060
	positivo	6	(85.7%)	3	(33.3%)	

continua

Tabela 5.9 - Correlação entre marcadores/locais e os diagnósticos de DF e FO
conclusão

Conclusão		DF			FO		p-valor ¹
		(N=7)			(N=9)		
OPG osteócito	negativo	0	(0.0%)	8	(88.9%)	0,001	
	positivo	7	(100.0%)	1	(11.1%)		
OPG osteoblasto	negativo	1	(14.3%)	7	(77.8%)	0,040	
	positivo	6	(85.7%)	2	(22.2%)		
OPG osteoclasto	negativo	1	(14.3%)	8	(88.9%)	0,009	
	positivo	6	(85.7%)	1	(11.1%)		
RANKL estroma	negativo	4	(57.1%)	3	(33.3%)	0,614	
	positivo	3	(42.9%)	6	(66.7%)		
RANKL osteócito	negativo	6	(85.7%)	9	(100.0%)	0,437	
	positivo	1	(14.3%)	0	(0.0%)		
RANKL osteoblasto	negativo	2	(28.6%)	4	(44.4%)	0,632	
	positivo	5	(71.4%)	5	(55.6%)		
RANKL osteoclasto	negativo	5	(71.4%)	9	(100.0%)	0,175	
	positivo	2	(28.6%)	0	(0.0%)		

Fonte: O autor.

¹ Teste exato de Fisher

DF: Displasia Fibrosa, FO: Fibroma Ossificante

Foi observado significância estatística somente para o marcador OPG, nos osteócitos ($p=0,001$), osteoblastos ($p=0,040$) e osteoclastos ($p=0,009$). Nesses casos, a proporção de resultados positivos foi maior para o diagnóstico DF do que FO. Esse mesmo marcador OPG, no estroma, não chegou a apresentar significância estatística, mas o nível de significância ficou muito próximo de 5% ($p=0,060$), também indicando maior proporção de resultados positivos para o diagnóstico DF.

O marcador IL-6 nos osteoclastos, não chegou a apresentar significância estatística, mas o nível de significância também ficou bem próximo de 5% ($p=0,062$), com proporção maior de positividade para o diagnóstico DF. Os demais resultados

não chegaram a apresentar significância estatística, assim como o marcador RANKL, nos outros sítios analisados.

No caso do marcador OCN no estroma, não foi observado nenhum caso de resultado positivo, para nenhum dos dois diagnósticos.

6 DISCUSSÃO

Na revisão da literatura realizada é notório a inexistência de um consenso da comunidade científica referente a nomenclatura das patologias pertencentes ao grupo das lesões fibro-ósseas (LFO). No entanto existe praticamente um consenso que a designação LFO não é um diagnóstico específico, mas na verdade descreve apenas um processo biológico, que representam um grupo diversificado de processos reativos, displásicos e de proliferação neoplásica. Desta forma a principal característica histológica deste grupo de lesões, que é a substituição do osso normal pelo tecido fibroso lesional, é uma justificativa para um diagnóstico simplista de LFO benigna dos maxilares utilizados por alguns patologistas. Neste trabalho foi utilizado a nomenclatura publicada por Barnes et al. (2005) na última edição da classificação histológica dos tumores odontogênicos da Organização Mundial da Saúde, que inclui a displasia fibrosa (DF) e o fibroma ossificante (FO) dentro do grupo das lesões relacionadas ao osso, excluindo o termo “cimento” (fibroma cimento-ossificante), argumentando que o tecido mineralizado característicos destas lesões podem ser encontrados não apenas na região maxilomandibular, e desta forma ser uma variante meramente normal do osso, e não “cimento dental” especificamente.

Segundo Belsuzarri et al. (2016) a DF é uma lesão benigna em que o osso normal é substituído por tecido fibroso e osso imaturo, devido a um defeito na diferenciação osteoblástica e maturação. Albright et al. (1937) afirmam que existem três subtipos de DF: (1) monostótica, com envolvimento de apenas um osso, sendo o subtipo mais comum; (2) polioestótica, com envolvimento de múltiplos ossos e; (3) Síndrome de McCune-Albright que combina a DF polioestótica, endocrinopatia, e manchas café-com-leite, sendo que o diagnóstico clínico desta síndrome pode ser feita com dois desses critérios. Vantilburg (1999) relata em sua revisão dos casos de DF que 67% são da variante monostótica, 30% são da variante polioestótica e apenas 3% são da variante polioestótica com alterações endócrinas. Este estudo contemplou a análise retrospectiva de 32 casos de DF, alguns casos com mais de 30 anos, que em muitas situações não apresentavam um prontuário completo e detalhado da condução do diagnóstico e tratamento. Desta forma todos os casos estudados foram incluídos em apenas um grupo, da DF, utilizando como único critério o resultado do laudo anatomo patológico da biópsia ou da peça cirúrgica. A ausência da citação

clara nos prontuários de uma conduta investigativa para a SMA nas DF polioestóticas estudadas, induziu a não formação deste subgrupo. Waldron (1985) defende que a verdadeira DF monostótica da região maxilomandibular é a DF de mandíbula, discordado por Eversole et al. (1972) e Slootweg e Muller (1990) que consideram a DF de maxila, quando não acomete outro ossos faciais, uma variante monostótica. Com esta controvérsia da literatura associada a falta de informações referente ao limite anatômico de acometimento das lesões em todos os casos de DF deste estudo, também foi optado pela não formação de subgrupos das variantes monostótica e polioestótica.

Segundo os estudos de Hamner et al. (1968), Langdon et al. (1976), Ogunsalu et al. (2001), Alsharif et al. (2009) e Noronha et al. (2013), a DF apresenta predileção pelo sexo feminino, enquanto o estudo retrospectivo de Prabhu et al. (2013) relata uma pequena predileção pelo sexo masculino e o estudo de Waldron e Giansanti (1973) não relata diferença. Neste trabalho dos 33 casos de DF, 19 eram do gênero feminino e 14 do masculino, ou seja uma discreta predileção pelo sexo feminino (1,3:1), seguindo o resultado da maioria dos trabalhos anteriores. Em relação a idade de acometimento da DF, nos estudos de Alsharif et al. (2009) e Noronha et al. (2013) houve predominância para a 3ª década de vida, enquanto nos estudos de Langdon et al. (1976), Ogunsalu et al. (2001) e Prabhu et al. (2013) houve predominância pela 2ª década de vida. No presente trabalho a média de idade foi de 23,39 anos, com uma predileção para a 1ª e 2ª década de vida. No estudo de Noronha et al. (2013) houve uma grande predileção da DF para a raça negra, diferentemente deste trabalho em que 36,3% foram leucodermas e apenas 18,1% foram melanodermas. A predileção da localização da DF apresenta divergência na literatura, visto que nos estudos de Ogunsalu et al. (2001), Noronha et al. (2013) e Prabhu et al. (2013) a predilação foi pela maxila, enquanto nos estudos de Langdon et al. (1976) e Alsharif et al. (2009) a predileção foi pela mandíbula, sendo que no primeiro esta proporção entre mandíbula e maxila foi de 4:1. Neste trabalho a proporção de acometimento da DF entra a maxila e mandíbula foi de 1,5:1.

Devido a grande semelhança clínica e histopatológica entre a DF e o FO, Schulumberger (1946) e Zimmerman et al. (1958) não as consideraram como entidades patológicas distintas, mas sim variantes histológicas de uma mesma lesão. Porém contrariando esta tendência de agregação das lesões, Pindborg e Kramer (1971) classificaram pela primeira vez a DF como uma lesão óssea não-

neoplásica e a diferenciando do FO como entidades patológicas distintas. Para Barnes et al. (2005), na última classificação da OMS, o FO é uma bem delimitada lesão composta de tecido fibrocelular e material mineralizado de diferentes aparências. Nesta publicação incluem na classificação das LFO, o fibroma ossificante juvenil trabecular e o fibroma ossificante juvenil psamomatoide, que são consideradas duas variantes histológicas do FO convencional. Os casos avaliados neste trabalho encontram-se entre os anos de 1980 e 2009, desta forma a maioria dos diagnósticos de FO foram anteriores a nova e atual classificação de Barnes et al. (2005) da OMS, e assim não foram incluídos no grupo do FO as suas duas variantes histológicas.

Segundo Pindborg et al. (1992), Slootweg et al. (1994) e El Mofty (2002) o fibroma ossificante juvenil trabecular apresenta as trabéculas ósseas imaturas circundadas por uma linha densa de osteoblastos alaragados. Para Han et al. (2016) o fibroma ossificante juvenil psamomatoide é formado por um estroma fibroblástico, apresentando como principal peculiaridade, a presença de pequenos corpos esféricos, semelhantes a corpo de psamoma, e que não devem ser confundidos com os depósitos de tecido mineralizado encontrado nos FO. Tais características histológicas destas duas variantes as conferem uma distinção marcante para o FO e também para a DF, justificando a não inclusão no grupo de estudo deste trabalho.

A quase totalidade dos trabalhos relata uma grande predileção do FO pelo sexo feminino, tais como Eversole et al. (1985), Matsuzaka et al. (2002), Chang et al. (2008), MacDonald-Jankowski (2009), Prabhu et al. (2013) e Noronha et al. (2013). Apenas os estudos de Hamner et al. (1968) e Slootweg e Muller (1990) apresentam uma predileção do FO maior no sexo masculino. No presente trabalho, a relação do sexo feminino para o masculino foi de 2:1, confirmando o resultado da maioria dos estudos revisados. Para Zachariades et al. (1984), Matsuzaka et al. (2002), Chang et al. (2008) e MacDonald-Jankowski (2009) existe uma predominância do FO pela 3ª e 4ª décadas de vida, resultados um pouco diferentes obtidos neste estudo, onde a idade variou entre a 1ª e 6ª décadas de vida, porém com uma média de 21,57 anos, com predominância para a 2ª década de vida. A predileção do FO pela raça branca foi nítida neste estudo, com 66,6% dos casos, assim como relatado no estudo de Sciubba e Younai (1989) e Su et al. (1997), porém constatando com os estudos de Neville et al. (2004) e Noronha et al. (2013) que observaram uma maior predileção pela raça negra. O local de maior incidência do FO neste trabalho foi a mandíbula,

também confirmando os resultados obtidos por Hamner et al. (1968), Langdon et al. (1976), Slootweg (1996), Chang et al. (2008), Alsharif et al. (2009), Noronha et al. (2013) e Prabhu et al. (2013) e Titinchi e Morkel (2016). Apenas os trabalhos de Mosqueda-Taylor et al. (1997) com uma proporção entre mandíbula e maxila de 1:4 e Ogunsalu et al. (2001) com uma proporção entre mandíbula e maxila 1:1, demonstraram resultados discrepantes com os encontrados.

Neste trabalho retrospectivo foram selecionados 54 casos de DF e FO entre o período de 1980 a 2009. Devido ao grande período compreendido neste estudo os dados de imagens das patologias quando obtidos foram muito heterogêneos. Todos os casos compreendidos entre 1980 e 1992 não apresentavam registro de imagem. Da totalidade de casos, 12 não apresentavam nenhum tipo registro de imagem, 23 casos apresentam apenas imagens de radiografias, 10 casos apenas imagens de tomografia computadorizada e em apenas 9 casos foi possível obter uma documentação competente das patologias com imagens radiográficas e de tomografia computadorizada. Como a maioria dos casos não apresentavam imagens ou apenas imagens radiográficas, não foi realizada uma comparação das características radiográficas ou tomográficas dos 54 casos de DF e FO, devido a falta de informações de um mesmo tipo de exame de imagem na grande maioria dos prontuários dos pacientes. Além disso segundo Rocha (2000), MacDonald-Jankowski (2004), McCarthy (2013) e Titinchi e Morkel (2016) as características radiográficas da DF e do FO apresentam grande variabilidade em relação a radiopacidade, limite entre tecido patológico e sadio e reabsorção e deslocamento radicular, e desta forma não são suficientes para estabelecer um diagnóstico diferencial. Para Ribeiro (2011) as particularidades radiográficas da DF e do FO não definem um consentimento isolado de diagnóstico diferencial na literatura, e portanto o diagnóstico final depende da correlação com as características clínicas e microscópicas.

Dificultando ainda mais a diferenciação entre a DF e o FO, Waldron e Giansanti (1973) e Toyosawa et al. (2007) afirmam que as características histológicas são muito similares entre as LFO, e não existe um consenso com os critérios de diagnósticos utilizados. Rocha (2000) exemplifica a dificuldade para a diferenciação entre a DF e FO, citando que a similaridade das características histológicas podem levar a diagnósticos diferentes, no mesmo espécime, por patologistas diferentes. Neste trabalho foi constatada esta dificuldade no diagnóstico utilizando apenas as

características histológicas, sendo que houve alteração em 7 dos 54 diagnósticos após a revisão das lâminas. As alterações ocorreram em 5 casos, onde o diagnóstico inicial foi de FO e passou para DF, e em 02 casos com o diagnóstico inicial de DF sendo alterado para FO.

Lichtenstein (1938), Reed (1963) e Eversole et al. (1972) foram os primeiros autores a estabelecer um critério histológico para a distinção entre a DF e o FO. Para estes autores a DF apresenta um padrão histológico de osso imaturo, caracterizada com a ausência de osso lamelar e cordão osteoblástico circundando as trabéculas ósseas, sendo que estas não apresentam lamelas mas espaços negativos diferenciando de um osso lamelar harvesiano. Concluem desta forma que a DF é identificada pela descontinuação da maturação do tecido ósseo, permanecendo em um estágio de tecido ósseo imaturo. Diversos autores posteriormente questionaram esta teoria tais como, Sloomweg e Muller (1990), Cheung et al. (1995), Sissons e Malcolm (1997), MacDonald-Jankowski (2004) e Chang et al. (2008), afirmando que a simples ausência de tecido ósseo maduro não é uma característica histológica para diferenciação entre a DF e o FO, demonstrado nos diversos casos de DF estudados em que foram observados a maturação das trabéculas ósseas associadas a osteoblastos circunjacentes. Neste trabalho foi observada a presença de osso lamelar na grande maioria dos casos de DF, e a sua proporção foi diretamente proporcional quanto maior a idade do paciente. No entanto esta característica não foi utilizada como um dos critérios de diferenciação histopatológica, devido também a presença de tecido ósseo maduro nos casos de FO avaliados.

No presente estudo foi utilizado como um dos critérios histológicos de diferenciação entre a DF e FO, a presença ou ausência de uma continuidade da lesão com o tecido ósseo (cortical) adjacente. Em todos os casos em que foram observados um nítido limite entre a lesão e o tecido ósseo adjacente, o diagnóstico foi de FO. E em todos os casos que foram observados uma continuidade da lesão com o tecido ósseo adjacente, o diagnóstico foi de DF. Esta demarcação histológica entre a cortical óssea e o tecido patológico no FO compatibiliza com os estudos de Sloomweg e Muller (1990), Rocha (2000), Toyosawa et al. (2007), Ribeiro (2011) e Prabhu et al. (2013). Através desta característica histopatológica seria simples para o patologista definir o diagnóstico, porém a avaliação deste limite não é sempre possível como demonstrado neste trabalho, onde 15 dos 54 casos avaliados o limite

lesão/cortical não é definido pelo espécime avaliado. Baseada nesta informação um dos princípios básicos da técnica cirúrgica de biópsia, a inclusão do limite entre o tecido sadio e patológico na peça, tornasse extremamente importante para a definição de um diagnóstico diferencial entre as LFO. Neste estudo não foi possível observar a transição do tecido patológico para o tecido sadio na totalidade da amostra em 27,77% (15/54) dos casos, desta forma não foi possível definir a presença ou ausência de limite entre lesão e cortical óssea devido possivelmente a pequena dimensão da peça ou eleição errônea do leito da biópsia. Todos esses casos foram classificados com indefinidos para a característica histológica de limite entre a lesão e o tecido ósseo adjacente.

A presença ou ausência de estruturas esféricas calcificadas basofílicas, talvez seja o critério histológico mais controverso na avaliação desta duas doenças. A polêmica tem início na própria nomenclatura destas estruturas mineralizadas que segundo Sloomweg (1996) e Brannon e Fowler (2001), estas podem ser constituídas de tecido ósseo, osso lamelar ou depósitos acelulares ou pobremente celulares basofílico semelhante ao cimento, originando desta forma a denominação de glóbulos cementoides. Devido a variedade de composição das estruturas mineralizadas e a observação de tecido cementoide em sítios ósseos diferentes da região maxilomandibular, Barnes et al. (2005) em uma publicação da OMS, definiram na sua última classificação a nomenclatura de FO, excluindo o termo cimento, e este trabalho seguiu a sugestão dos autores. Barnes et al. (2005) ressaltam ainda que a discussão para a distinção histológica destas estruturas mineralizadas não apresenta qualquer relevância clínica, pois não apresentam distinção no curso e comportamento das patologias. Segundo Reed (1963), Hammer et al. (1968) e Sloomweg e Muller (1990), a presença de estruturas calcificadas basofílicas é uma característica exclusivamente do FO. Contestados por diversos autores como, Eversole et al. (1972), Knight et al. (1982), Boissic et al. (1986), Cheung et al. (1995), Rocha (2000), Toyosawa et al. (2007) e Ribeiro (2011), que demonstraram a presença de partículas basofílicas mineralizadas em diversos casos de DF estudados. Neste estudo a presença das calcificações basofílicas também não foram observadas apenas nos casos de FO, mas também em 12 casos de DF, porém quando presentes na grande maioria das ocorrências as quantidades destas mineralizações eram menores e esparsas, quando comparadas com os casos de

FO. Em apenas 4 casos de FO do total de 21 casos, não foi possível evidenciar as estruturas mineralizadas.

Segundo Slootweg (1996) a avaliação da celularidade do estroma da DF e do FO também podem contribuir para a diferenciação entre estas duas lesões. Voytek et al. (1995), citam a variação da celularidade como possível forma de distinguir o FO da DF, porém atentam que esta característica pode variar dentro da mesma patologia, e desta forma a apresentação clínica e peculiaridades radiográficas podem ser essenciais para a diferenciação. Schmaman et al. (1970) encontraram um estroma com alta celularidade nos casos de DF e moderadamente celular nos casos de FO, diferentemente de MacDonald-Jankowski (2004) que demonstrou que o estroma da DF apresenta graus variados de celularidade. Rocha (2000) e Toyosawa et al. (2007) publicaram que na maioria dos casos avaliados de DF a celularidade do estroma foi moderada, e nos casos de FO a celularidade foi alta. Ribeiro (2011) demonstrou que o estroma dos casos de DF classificadas como imaturas apresentou uma celularidade mais elevada quando comparado com as lesões mais maduras. No presente estudo os resultados corroboraram com a revisão da literatura, demonstrando a impossibilidade de realizar um diagnóstico diferencial entre a DF e o FO baseado apenas no grau de celularidade do estroma, devido ao alto grau de variabilidade encontrado. Os casos de DF apresentaram uma variação maior de celularidade, oscilando entre baixa, moderada e alta, possivelmente devido a existência de lesões com níveis de maturidade distintos. Os casos de FO apresentaram uma variação baixa, com quase a totalidade dos estromas (19 dos 21 casos) com alta celularidade.

Outro critério avaliado para diferenciação histológica entre a DF e o FO é o padrão da disposição das trabéculas ósseas no estroma. Boisnic et al. (1986) e Slootweg e Muller (1990), demonstraram nos seus trabalhos que os casos de FO apresentam um padrão homogêneo de distribuição das trabéculas ósseas, quando comparado com os casos de DF, que apresentavam um padrão mais irregular. Mais tarde Cheung et al. (1995), Sissons e Malcolm (1997), Rocha (2000) e Ribeiro (2011), contrariando os primeiros autores concluíram nos seus respectivos estudos, que a DF apresentava uma distribuição das trabéculas ósseas regular, quase paralelas, quando comparadas com distribuição mais desarmônica das trabéculas do FO. Resultado semelhante foi constatado neste estudo, em que 76,19% (16/21) dos casos de FO apresentaram um ordenamento irregular das trabéculas ósseas

lesionais, enquanto que em 75,75% (25/33) dos casos de DF apresentaram uma organização mais uniforme das trabéculas ósseas. Um aspecto de diferenciação também associado às trabéculas ósseas utilizado neste trabalho foi a presença de espaços vazios entre estas estruturas e o tecido conjuntivo adjacente, baseado no estudo contundente de Ribeiro (2011), que demonstrou na comparação de 68 casos de DF e 37 casos de FO a totalidade dos casos de FO não apresentaram espaços negativos entre as estruturas. Salienta também que nos casos de DF a ausência dos espaços negativos também pode ser constatada nas lesões imaturas, enquanto na totalidade das lesões maduras apresentaram espaços negativos entre as trabéculas ósseas lesionais e o tecido conjuntivo circunjacente. Os resultados deste estudo acompanharam a literatura, não em sua totalidade, em que a maioria (80,9%) dos casos de FO não apresentaram espaços negativos enquanto a maioria (75,7%) dos casos de DF apresentaram espaços negativos entre as trabéculas ósseas e o tecido conjuntivo.

A dificuldade da distinção histopatológica entre as LFO é notória entre os diversos autores, principalmente entre a DF e o FO, possivelmente devido à falta de consenso dos critérios histológicos para definição do diagnóstico. El Deeb et al. (1979), Zachariades et al. (1984) e Yih et al. (1989) concordam que o diagnóstico histológico diferencial entre a DF e o FO pode gerar dúvida, e em muitos casos os padrões celulares podem ser muito semelhantes. Logo Rocha (2000) e Ribeiro (2011) demonstraram em seus estudos comparativos a possibilidade de realizar um diagnóstico diferencial entre a DF e o FO utilizando apenas alguns critérios histopatológicos. Neste presente trabalho foi constatada a dificuldade de diagnóstico histológico diferencial entre estas lesões, em que 12,96% (7/54) dos casos apresentaram divergências no diagnóstico após a revisão das lâminas. Em 2 casos (lâminas 22 e 44) o diagnóstico no laudo foi de DF e alterado para FO. As duas lâminas foram revisadas para FO devido à presença de um limite nítido entre o tecido lesional e o tecido ósseo sadio, ausência de espaço entre as trabéculas e o tecido conjuntivo e a disposição irregular das trabéculas lesionais típica desta patologia. Possivelmente os patologistas não diagnosticaram como FO devido à baixa celularidade do estroma na lâmina 22 e à ausência de calcificação basofílica na lâmina 44, características mais comuns na DF. A alteração do diagnóstico após a reavaliação dos casos também ocorreram em outras 5 lâminas (12, 16, 29, 40 e 49) porém o resultado foi alterado de FO para DF. A provável explicação para o

diagnóstico de FO nas lâminas 12 e 29 foi a presença de depósitos esféricos basofílicos característico desta lesão. Nas lâminas 16 e 49 a justificativa encontrada foi a indefinição do limite histológico entre o tecido lesional e o tecido sadio associado, e a presença de calcificações cementoides especificadamente na lâmina 49. Finalmente na lâmina 40 a justificativa pode ser encontrada na alta celularidade do estroma apesar de existir um nítido limite entre a lesão e o osso adjacente. Apenas a lâmina 16 dos 5 casos reavaliados para o diagnóstico de DF apresentava ausência de tecido mineralizado basofílico, demonstrando que a presença destas estruturas na análise histológica é um critério importante para o diagnóstico de FO, no entanto segundo Eversole et al. (1972), Knight et al. (1982), Boisnic et al. (1986), Cheung et al. (1995), Rocha (2000), Toyosawa et al. (2007) e Ribeiro (2011), a presença de partículas basofílicas mineralizadas não são exclusividade do FO, e podem estar presentes em diversos casos de DF conforme estudados.

Todas as cinco características histológicas analisadas neste estudo: limite entre a lesão e o tecido ósseo adjacente, depósitos esféricos basofílicos (calcificações cementoides), espaços negativos limítrofes entre o tecido ósseo e o tecido conjuntivo, intensidade da celularidade do estroma e paralelismo das trabéculas ósseas lesionais mostraram significância estatística, e dessa forma se correlacionam com os diagnósticos de DF ou FO. A presença de limite entre a lesão e o tecido ósseo adjacente é indicativo de diagnóstico FO, enquanto que a ausência de limite é um indicativo de diagnóstico DF, confirmando os estudos de Sloomweg e Muller (1990), Rocha (2000), Toyosawa et al. (2007), Ribeiro (2011) e Prabhu et al. (2013). A presença de calcificação cementoides é mais relacionada com diagnóstico FO, enquanto que ausência está mais relacionado com diagnóstico de DF, confirmando os estudos de Eversole et al. (1972), Knight et al. (1982), Boisnic et al. (1986), Cheung et al. (1995), Rocha (2000), Toyosawa et al. (2007) e Ribeiro (2011). A presença de espaços negativos limítrofes entre o tecido ósseo e o tecido conjuntivo é mais relacionada à diagnóstico de DF e ausência mais relacionada à diagnóstico de FO, conforme o trabalho de Ribeiro (2011). A intensidade da celularidade do estroma moderada é mais relacionado com diagnóstico de DF e alta mais relacionada com diagnóstico de FO, conforme os estudos MacDonald-Jankowski (2004), Rocha (2000) e Toyosawa et al. (2007). E o paralelismo das trabéculas ósseas lesionais é mais relacionado com diagnóstico DF e a ausência de paralelismo é mais relacionada com diagnóstico FO, conforme os estudos de

Sissons e Malcolm (1997), Rocha (2000) e Ribeiro (2011) e Mohanty et al. (2014) demonstrando mais uma vez a grande variabilidade dos aspectos histológicos da DF e do FO.

Na grande maioria dos casos não foi possível definir um diagnóstico diferencial confiável entre a DF e o FO utilizando apenas os critérios histológicos de avaliação citados neste estudo, pois em apenas 16,66% (9/54) dos casos todos os cinco critérios definidos foram observados pelos examinadores, devido as adequadas características das amostras obtidas. Em 51,85% (28/54) dos casos quatro dos cinco critérios foram observados e em 31,48% (17/54) dos casos três dos cinco critérios foram observados. Desta forma os resultados do estudo possibilitam recomendar que os critérios histopatológicos citados na diferenciação entre a DF e o FO sejam considerados, porém o laudo deve ser emitido como LFO sugestiva de DF ou FO, e outros dados (clínicos, genéticos e radiográficos) deverão corroborar para a distinção entre as lesões e definição da melhor conduta terapêutica.

Segundo Bord et al. (1996) as proteínas não-colágenas presentes na matriz óssea possuem a função de promover a mineralização óssea, e citam como as mais importante para estes fenômenos a osteocalcina (OCN) e a osteoprotegerina (OPG). Quinn e Gisleespie (2005) e Andrade et al. (2007), acrescentam alguns fatores reguladores importantes no mecanismo de remodelação óssea e principalmente na promoção da osteoclastogênese, tais como a interleucinas e o RANKL. Os marcadores utilizados neste estudo foram selecionados e empregados na análise imunoistoquímica devido ao relacionamento com o metabolismo ósseo, sendo um marcador relacionados a formação óssea (OCN), dois marcadores relacionados com a reabsorção óssea (IL-6 e RANKL) e um marcador relacionado com a inibição da reabsorção óssea (OPG), abrangendo desta forma as duas fases do processo de remodelação óssea.

Neste estudo foi observado significância estatística somente para o marcador OPG, nos osteócitos, osteoblastos e osteoclastos. Desta forma nesses casos, a imunoexpressão da OPG foi maior para o diagnóstico DF do que FO. Esse mesmo marcador, no estroma, não chegou a apresentar significância estatística, mas o nível de significância também indicando maior proporção de resultados positivos para o diagnóstico DF. Resultado compatível do encontrado por Elias et al. (2010) que detectaram igualmente uma maior expressão do marcador OPG nas células da matriz óssea dos casos de DF. Segundo Andrade et al. (2007) a OPG compete com

RANKL como receptor do marcador RANK, que por sua vez irá estimular a maturação e ativação dos osteoclastos, responsáveis pela reabsorção óssea. Desta forma como a expressão da OPG é alta nos casos de DF, isso pode explicar a natureza expansiva desta patologia, pois a atividade osteoclástica é diminuída pela presença maior da OPG como demonstrado neste estudo.

Nessa mesma pesquisa, Andrade et al. (2007), encontraram também uma maior expressão do marcador OCN nos casos de DF e uma maior expressão de RANKL nos estromas dos casos de FO. Toyosama et al. (2007) em dois trabalhos comparativos entre DF e FO e marcadores ósseos publicados no mesmo ano, observaram uma maior imunoexpressão da OCN nas células da matriz óssea nos casos de DF. Os resultados tanto do trabalho de Andrade et al. (2007) e Toyosama et al. (2007) estão na oposição dos resultados deste presente estudo, onde a expressão da OCN não apresentaram significância estatística nos diferentes locais analisados. E no caso deste marcador no estroma, não foi observado nenhum caso de resultado positivo, para nenhum dos dois diagnósticos. Porém enquanto todas as amostras de DF deste estudo serem provenientes da região craniofacial, a maioria das amostras de DF do trabalho de Toyosama et al. (2007) foram de regiões extragnáticas, diferença essa entre os estudos que poderia justificar resultados discrepantes.

A imunoexpressão do RANKL neste trabalho não apresentou significância estatística em nenhum dos locais analisados tanto para a DF quanto para o FO, porém apresentou imunoexpressão positiva no estroma em 66,7% das lâminas avaliadas de FO. Andrade et al. (2007), encontraram também uma maior expressão do RANKL no estroma dos casos de FO estudados. Resultado semelhante também encontrado por Elias et al. (2010) no estudo de 10 amostras de FO, que constataram uma maior expressão do marcador RANKL no estroma. Ross (2000) e Quinn e Gisleespie (2005) afirmam que a OPG atua como competidora de ligação entre RANK e RANKL, pois também é receptora do RANKL, desta forma a imunoexpressão destes dois marcadores devem ser distintas em patologias com processo de reabsorção ativo, como o FO. Tal resultado pode ser observado no presente estudo, que demonstra imunoexpressão negativa em 66,7% das amostras de FO quando avaliadas no estroma, o oposto do observado com o marcador RANKL.

Assim como nos estudos de Flint et al. (2009) e Seifert et al. (2015) o marcador IL-6 não chegou a apresentar significância estatística neste trabalho, porém o nível

de significância avaliado nos osteoclastos ficou bem próximo com proporção maior de positividade para o diagnóstico DF.

Devido a ausência ou a falta de condições das amostras da maioria das peças deste estudo, não foi possível realizar a imunoistoquímica dos 54 casos de DF e FO, definindo um grupo de estudo reduzido e favorecendo com isso resultados com ausência de significância estatística nas análises da imunoexpressão dos marcadores utilizados. Dos 4 imunomarcadores utilizados apenas a OPG apresentou significância estatística em 3 diferentes locais (osteócitos, osteoblastos e osteoclastos). Associado a isso, todos os estudos analisados na revisão da literatura, relacionando a imunoexpressão dos marcadores OPG, OCN, RANKL e IL-6 com a DF e o FO, apresentam amostras pequenas, não favorecendo com isso dados com grau de consistência elevado. Desta forma, apesar deste estudo demonstrar resultados promissores para a OPG e RANKL para o diagnóstico diferencial entre a DF e o FO, novas pesquisas são fundamentais para correlacionar a imunoexpressão dos referidos marcadores com estas patologias.

7 CONCLUSÕES

- 1- A DF apresentou uma maior predileção pelo gênero feminino, pela raça leucoderma e pela localização na maxila, e com uma grande variação de idade.
- 2- O FO também apresentou predilação pelo gênero feminino e pela raça leucoderma, porém com uma maior proporção. A variação de idade também ocorreu mas diferentemente da DF a mandíbula foi mais acometida que a maxila.
- 3- As cinco características histológicas analisadas (limite entre a lesão e o tecido ósseo adjacente; depósitos esféricos basofílicos; espaços negativos limítrofes entre o tecido ósseo e o tecido conjuntivo; intensidade da celularidade do estroma e; paralelismo das trabéculas ósseas lesionais) não foram suficientes para a definição de um diagnóstico diferencial confiável para a maioria dos casos de DF e FO.
- 4- O laudo diagnóstico baseado apenas nos aspectos histopatológicos deve ser de LFO sugestiva de DF ou FO. Nestes casos é indicado algum outro método para a distinção entre as lesões para definição de um tratamento adequado.
- 5- A imunoexpressão positiva da OPG nos osteócitos, osteoblastos e osteoclastos para a DF pode auxiliar o patologista no diagnóstico diferencial entre a DF e o FO.
- 6- Porém para uma segura diferenciação histológica entre a DF e o FO seria necessário uma correlação de múltiplos marcadores, pois a expressão da OPG isoladamente tem pouco suporte diagnóstico.

REFERÊNCIAS⁵

Abdel-Wanis ME, Tsuchiya H. Simple bone cyst is not a single entity: point of view based on a literature review. *Med Hypotheses*. 2002 Jan;58(1):87-91.

Abramovitch K, Rice DD. Benign fibro-osseous lesions of the jaws. *Dent Clin North Am*. 2016 Jan;60(1):167-93. doi: 10.1016/j.den.2015.08.010.

Abuzinada S, Alyamani A. Management of juvenile ossifying fibroma in the maxilla and mandible. *J Maxillofac Oral Surg*. 2010 Mar;9(1):91-5. doi: 10.1007/s12663-010-0027-6.

Akintoye SO, Lee JS, Feimster T, Booher S, Brahim J, Kingman A, Riminucci M, Robey PG, Collins MT. Dental characteristics of fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003 Sep;96(3):275-82.

Albright F, Butler AM, Hamton AO, Smith P. Syndrome characterized by osteitis fibrosa disseminate, areas of pigmentation and endocrine dysfunction, with precocious puberty in females. *New England J Med*. 1937 Feb;16(2):727.

Alsharif MJ, Sun ZJ, Chen XM, Wang SP, Zhao YF. Benign fibro-osseous lesions of the jaws: A study of 127 Chinese patients and review of the literature. *Int J Surg Pathol*. 2009 Apr;17(2):122–34. doi: 10.1177/1066896908318744.

Alves AL, Canavarros F, Vilela DS, Granato L, Próspero JD. Displasia fibrosa: relato de três casos. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2002 Mar; 68(2): 288-292.

Andia DC, Cerri PS, Spolidorio LC. Tecido ósseo: aspectos morfológicos e histofisiológicos. *Rev Odontol UNESP*. 2006 Mar;35(2):191-8.

Andrade AD, Marinho CF, Barcelos M, Zorzal MB, Conz MB, Vidigal GM. Biologia óssea: uma revisão da literatura. *Rev Implantnews*. 2007;4(6):659-62.

Anitha N, Sankari SL, Malathi L, Karthick R. Fibrous dysplasia-recent concepts. *J Pharm Bioallied Sci*. 2015 Apr;7(Suppl 1):171-2. doi: 10.4103/0975-7406.155892. Review.

⁵ De acordo com Estilo Vancouver.

Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. World health organization classification of tumors. Pathology and genetics of head and neck tumors. 3^a ed. Lyon: IARC Press; 2005. 458 p.

Belsuzarri TA, Araujo JF, Melro CA, Neves MW, Navarro JN, Brito LG, Pontelli LO, de Abreu Mattos LG, Gonçalves TF, Zeviani WM. McCune-Albright syndrome with craniofacial dysplasia: Clinical review and surgical management. *Surg Neurol Int.* 2016 Mar;11(7)(Suppl 6):165-69. doi: 10.413/2152-7806.178567.

Béquignon E, Cardinne C, Lachiver X, Wagner I, Chabolle F, Baujat B. Craniofacial fibrous dysplasia surgery: a functional approach. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2013 Sep;130(4):215-20. doi: 10.1016/j.anorl.2012.07.005.

Bianco P, Riminucci M, Majolagbe A, Kuznetsov SA, Collins MT, Mankani MH, Corsi A, Bone HG, Wientroub S, Spiegel AM, Fisher LW, Robey PG. Mutations of the GNAS1 gene, stromal cell dysfunction, and osteomalacic changes in non-McCune-Albright fibrous dysplasia of bone. *J Bone Miner Res.* 2000 Jan;15 CD:120–8.

Boisnic S, Branchet MC, Lesty C, Vaillant JM, Chomette G. [Morphometric study of bone tissue and collagen in fibrous dysplasia and ossifying fibroma]. *Arch Anat Cytol Pathol.* 1986;34(4):215-9. French.

Bord S, Horner A, Hembry RM, Reynolds JJ, Compston JE. Production of collagenase by human osteoblasts and osteoclasts in vivo. *Bone.* 1996 Jul;19(1):35-40.

Boskey AL. Biomineralization: conflicts, challenges, and opportunities. *J Cell Biochem.* 1998 Dec;30(31):83-91.

Brannon RB, Fowler CB. Benign fibro-osseous lesions: a review of current concepts. *Adv Anat Pathol.* 2001 May;8(3):126-43.

Burke AB, Collins MT, Boyce AM. Fibrous dysplasia of bone: craniofacial and dental implications. *Oral Dis.* 2016 Aug. doi: 10.1111/odi.12563.

Chang CC, Hung HY, Chang JY, et al. Central ossifying fibroma: a clinicopathologic study of 28 cases. *J Formos Med Assoc.* 2008 Apr;107(4):288-94. doi:10.1016/50929-6646(08)60089-3.

Chapurlat RD, Meunier PJ. Fibrous dysplasia of bone. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2000 Jun;14(2):385-98. Review.

Chen J, Aufdemorte TB, Jiang H, Liu AR, Zhang W, Thomas HF. Neoplastic odontogenic epithelial cells express bone sialoprotein. *Histochem J*. 1998 Jan;30(1):1-6.

Chen YR, Wong FH, Hsueh C, Lo LJ. Computed tomography characteristics of non-syndromic craniofacial fibrous dysplasia. *Chang Gung Med J*. 2002 Jan;25(1):1-8.

Cheung LK, Samman N, Pang M, Tideman H. Titanium miniplate fixation for osteotomies in facial fibrous dysplasia--a histologic study of the screw/bone interface. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1995 Dec;24(6):401-5.

Choi JW, Lee SW, Koh KS. Correction of proptosis and zygomaticomaxillary asymmetry using orbital wall decompression and zygoma reduction in craniofacial fibrous dysplasia. *J Craniofac Surg*. 2009 Mar;20(2):326-30. doi:10.1097/SCS.0b013e31819922d3.

Cogan G, Bansal AK, Ibrahim S, Zhu B, Goldberg HA, Ganss B, Cheifetz S, Armbruster FP, Sodek J. Analysis of human bone sialoprotein in normal and pathological tissues using a monoclonal antibody. *Connect Tissue Res*. 2004 Jan;45(1):60-71.

Colucci S, Minielli V, Zambonin G, Cirulli N, Mori G, Serra M, Patella V, Zambonin Zallone A, Grano M. Alendronate reduces adhesion of human osteoclast-like cells to bone and bone protein-coated surfaces. *Calcif Tissue Int*. 1998 Sep;63(3):230-5.

Commins DJ, Tolley NS, Milford CA. Fibrous dysplasia and ossifying fibroma of the paranasal sinuses. *J Laryngol Otol*. 1998 Oct;112(10):964-8.

Cutler CM, Lee JS, Butman JA, FitzGibbon EJ, Kelly MH, Brillante BA, Feuillan P, Robey PG, DuFresne CR, Collins MT. Long-term outcome of optic nerve encasement and optic nerve decompression in patients with fibrous dysplasia: risk factors for blindness and safety of observation. *Neurosurgery*. 2006 Nov;59(5):1011-7.

Daves ML, Yardley JH. Fibrous dysplasia of bone. *Am J Med Sci*. 1957 Nov;234(5):590-606.

Di Pede C, Congedi S, Rossin S, Divisic A, De Gregorio A, Agosto C, Catalano I, Mazza A, Sartori L, Masiero S, Benini F. Use of Zoledronic Acid in Paediatric Craniofacial Fibrous Dysplasia. *Case Rep Pediatr*. 2016;2016:2329483. doi: 10.1155/2016/2329483.

Edwards PA, Corio RL. Benign fibro-osseous lesions of the jaws. *Ear Nose Throat J*. 1984 Aug;63(8):383-92.

El Deeb M, Waite DE, Jaspers MT. Fibrous dysplasia of the jaws. Report of five cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1979 Apr;47(4):312-8.

El Mofty S. Psammomatoid and trabecular juvenile ossifying fibroma of the craniofacial skeleton: two distinct clinicopathologic entities. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002 Mar;93(3):296-304.

Elias LS, Costa RF, Carvalho MA, Batista AC, Silva TA, Leles CR, Mendonça EF. Markers of bone remodeling in neoplastic and bone-related lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010 Nov;110(5):624-31. doi:10.1016/j.tripleo.2010.06.014.

Eversole LR, Leider AS, Nelson K. Ossifying fibroma: a clinicopathologic study of sixty-four cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1985 Nov;60(5):505-11.

Eversole LR, Sabes WR, Rovin S. Fibrous dysplasia: a nosologic problem in the diagnosis of fibro-osseous lesions of the jaws. *J Oral Pathol*. 1972;1(5):189-220. Review.

Eversole R, Su L, El-Mofty S. Benign fibro-osseous lesions of the craniofacial complex: a review. *Head Neck Pathol*. 2008 Sep;2(3):177-202. doi:10.1007/s12105-008-0057-2.

Flint J, Wu S, Shott S, Suarez E, De Luca F. Relationships between osteoprotegerin (OPG), receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL), and growth hormone (GH) secretory status in short children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2009 Dec;22(12):1105-12.

Hamner JE, Scofield HH, Cornyn J. Benign fibro-osseous jaw lesions of periodontal membrane origin. An analysis of 249 cases. *Cancer*. 1968 Oct;22(4):861-78.

Han J, Hu L, Zhang C, Yang X, Tian Z, Wang Y, Zhu L, Yang C, Sun J, Zhang C, Li J, Xu L. Juvenile ossifying fibroma of the jaw: a retrospective study of 15 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2016 Mar;45(3):368-76. doi:10.1016/j.ijom.2015.12.004.

Han XL, Meng Y, Kang N, Lv T, Bai D. Expression of osteocalcin during surgically assisted rapid orthodontic tooth movement in beagle dogs. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008 Dec;66(12):2467-75. doi: 10.1016/j.joms.2008.06.087.

Harris WH, Dudley HR, Barry RJ. The natural history of fibrous dysplasia. *J Bone Joint Surg Am*. 1962 Mar;44-A:207-33.

Hekmatnia A, Ghazavi A, Saboori M, Mahzouni P, Tayari N, Hekmatnia F. A case report of cemento-ossifying fibroma presenting as a mass of the ethmoid sinus. *J Res Med Sci*. 2011 Feb;16(2):224-8.

Jaffe HL, Lichtenstein L. Non-osteogenic fibroma of bone. *Am J Pathol*. 1942 Mar;18(2):205-21.

Jundt G, Prein J. Bone tumors and tumor-like lesions of the jaw. Findings from the Basel DOSAK reference registry. *Mund Kiefer Gesichtschir*. 2000 May;4 (Suppl 1):196-207.

Kiehn CL, Desprez JD, Harris AH. Fibrous dysplasia of the facial bones. *Am J Surg*. 1961 Dec;102(5):835-8.

Knight RF, Pickett AB, Marcoot RM. Central ossifying fibroma: an unusual clinical presentation. *J Oral Med*. 1982 Jan-Mar;37(1):14-7.

Kramer IRH, Pindborg JJ, Shear M. Histologic typing of odontogenic tumors. 2^a ed. Berlin: Springer-Verlag; 1992. 632 p.

Langdon JD, Rapidis AD, Patel MF. Ossifying Fibroma-one disease or six? An analysis of 39 fibro-osseous lesions of the jaws. *Br J Oral Surg*. 1976 Jul;14(1):1-11.

Lee JS, FitzGibbon EJ, Chen YR, Kim HJ, Lustig LR, Akintoye SO, Collins MT, Kaban LB. Clinical guidelines for the management of craniofacial fibrous dysplasia. *Orphanet J Rare Dis*. 2012 May;24(Suppl 1):52. doi:10.1186/1750-1172-7-s1-s2.

Lichtenstein L. Polyostotic fibrous dysplasia. *Arch Surg*. 1938 Sep;36(3):874-98.

Liu Y, Wang H, You M, Yang Z, Miao J, Shimizutani K, Koseki T. Ossifying fibromas of the jaw bone: 20 cases. *Dentomaxillofac Radiol*. 2010 Jan;39(1):57-63. doi:10.1259/dmfr/96330046.

Lumbroso S, Paris F, Sultan C. Activating Gsalpha mutations: analysis of 113 patients with signs of McCune-Albright syndrome—a European Collaborative Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 May;89(5):2107–13.

McCarthy EF. Fibro-osseous lesions of the maxillofacial bones. *Head Neck Pathol*. 2013 Mar;7(1):5-10. doi: 10.1007/s12105-013-0430-7. Review.

McCune DJ, Burch H. Osteodystrophia fibrosa. *Am J Dis Child*. 1937;54:806-46.

MacDonald DS. Maxillofacial fibro-osseous lesions. *Clin Radiol*. 2015 Jan;70(1):25-36. doi:10.1016/j.crad.2014.06.022.

MacDonald DS. Oral and maxillofacial radiology: a diagnostic approach. 2^a ed. Chichester: Wiley-Blackwell; 2011. 166 p.

MacDonald-Jankowski DS. Fibro-osseous lesions of the face and jaws. *Clin Radiol*. 2004 Jan;59(1):11-25. Review. Erratum in: *Clin Radiol*. 2009 Jan;64(1):107.

MacDonald-Jankowski DS. Ossifying fibroma: a systematic review. *Dentomaxillofac Radiol*. 2009 Dec;38(8):495-513. doi:10.1259/dmfr/70933621. Review.

MacDonald-Jankowski DS, Li TKL. Ossifying fibroma in a Hong Kong community: the clinical and radiological features and outcomes of treatment. *Dentomaxillofac Radiol*. 2009 Dec;38(8):514–23. doi:10.1259/dmfr/70933621. Review.

MacIntoch HD, Miller DE, Gleason WI, Goldner JL. The circulatory dynamics of polyostotic fibrous dysplasia. *Am J Med*. 1962 Mar;32(3):393-403.

Maked M. Clinical pathology of fibro-osteo-cemental lesions in the cranio-facial and jaw bones. A new approach to differential diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1985 Sep;48(9):962.

Mainville GN, Turgeon DP, Kauzman A. Diagnosis and management of benign fibro-osseous lesions of the jaws-A current review for the dental clinician. *Oral Dis*. 2016 Jul. doi:10.1111/odi.12531.

Matsuzaka K, Shimono M, Uchiyama T, Noma H, Inoue T. Lesions related to the formation of bone, cartilage or cementum arising in the oral area: a statistical study and review of the literature. *Bull Tokyo Dent Col*. 2002 Aug;43(3):173–80. Review.

Mendelsohn DB, Hertzanu Y, Cohen M, Lello G. Computed tomography of craniofacial fibrous dysplasia. *J Comput Assist Tomogr*. 1984 Dec;8(6):1062-65.

Mohanty S, Gupta S, Kumar P, Sriram K, Gulati U. Retrospective analysis of ossifying fibroma of jaw bones over a period of 10 years with literature review. *J Maxillofac Oral Surg*. 2014 Dec;13(4):560-7. doi:10.1007/s12663-013-0545-0.

Mosqueda-Taylor A, Ledesma-Montes C, Caballero-Sandoval S, Portilla-Robertson J, Ruiz-Godoy Rivera LM, Meneses-Garcia A. Odontogenic tumors in Mexico: a collaborative retrospective study of 349 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1997 Dec;84(6):672–5.

Motomura T, Kasayama S, Takagi M, Kurebayashi S, Matsui H, Hirose T, Miyashita Y, Yamauchi-Takahara K, Yamamoto T, Okada S, Kishimoto T. Increased interleukin-6 production in mouse osteoblastic cells expressing activating mutant of the stimulatory G protein. *J Bone Miner Res*. 1998 Jul;13(7):1084-91.

Muramatsu T, Shima K, Ohta K, Kizaki H, Ro Y, Kohno Y, Abiko Y, Shimono M. Inhibition of osteopontin expression and function in oral cancer cell lines by antisense oligonucleotides. *Cancer Lett*. 2005 Jan;217(1):87-95.

Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. *Patologia oral & maxilofacial*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.

Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. *Oral and maxillofacial pathology*. 3rd ed. St Louis: Elsevier-Saunders; 2009. 635 p.

Noffke CE, Raubenheimer EJ, MacDonald D. Fibro-osseous disease: harmonizing terminology with biology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012 Sep;114(3):388-92. doi:10.1016/j.oooo.2012.06.002. Review.

Noronha SNJ, Machado CJ, Miranda AM, Pires FR. Benign fibro-osseous lesions: clinicopathologic features from 143 cases diagnosed in an oral diagnosis setting. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013 May;115(5):e56. doi:10.1016/j.oooo.2012.05.022.

Obisesan AA, Laggundoye SB, Daramola JO, Ajagbe HA, Oluwasanmi JO. The radiologic features of fibrous dysplasia of the craniofacial bones. *Oral Surg*. 1977 Dec; 44(6):949-59.

Ogunsalu CO, Lewis A, Doonquah L. Benign fibro-osseous lesions of the jaw bones in Jamaica: Analysis of 32 cases. *Oral Dis*. 2001 May;7(3):155–62.

Ong AH, Siar CH. Cemento-ossifying fibroma with mandibular fracture. Case report in a young patient. *Aust Dent J*. 1998 Aug;43(4):229-33.

Patel MM, Wilkey JF, Abdelsayed R, D'Silva NJ, Malchoff C, Mallya SM. Analysis of GNAS mutations in cemento-ossifying fibromas and cemento-osseous dysplasias of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010 May;109(5):739-43. doi:10.1016/j.tripleo.2009.12.016.

Perdigão PF, Pimenta FJ, Castro WH, De Marco L, Gomez RS. Investigation of the GSalpha gene in the diagnosis of fibrous dysplasia. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2004 Jul;33(5):498–501.

Phattarataratip E, Pholjaroen C, Tiranon P. A Clinicopathologic analysis of 207 cases of benign fibro-osseous lesions of the jaws. *Int J Surg Pathol*. 2014 Jun;22(4):326-33. doi:10.1077/1066896913511985.

Pindborg JJ, Kramer IRH. Histologic typing of odontogenic tumours, jaw cysts and allied lesions. Geneva: World Health Organization; 1971. 692 p.

Pindborg JJ, Shear M, Kramer IRH. Histological typing of odontogenic tumours. 2ed. Berlin: Springer Verlag; 1992. 651 p.

Pollandt K, Engels C, Werner M, Delling G. [Fibrous dysplasia]. *Pathologe*. 2002 Sep;23(5):351-6. German.

Prabhu S, Sharanya S, Naik PM, Reddy A, Patil V, Pandey S, Mishra A, Rekha K. Fibro-osseous lesions of the oral and maxillo-facial region: Retrospective analysis for 20 years. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2013 Jan;17(1):36-40. doi:10.4103/0973-029x.

Quinn JM, Gisleespie MT. Modulation of osteoclast formation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005 Mar;328(3):739-45. Review.

Raitz R. Lesões fibro-ósseas benignas dos maxilares: Uma revisão histórica. Rev Bras Ciênc Saúde. 2004 Jul;28(4):23-8.

Reed RJ. Fibrous dysplasia of bone. A review of 25 cases. Arch Pathol. 1963 May;75(3):480-95.

Reichart PA, Philipsen HP, Sciubba JJ. [The new classification of head and neck tumours (WHO) – Any changes?]. Oral Oncol. 2006 Jan;42(1):757–8. German.

Ribeiro ACP. Análise das características clinicopatológicas de displasias fibrosas e fibromas ossificantes centrais envolvendo mandíbula e maxila: estudo colaborativo internacional [tese]. Piracicaba: Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia; 2011.

Riminucci M, Kuznetsov SA, Cherman N, Corsi A, Bianco P, Gehron Robey P. Osteoclastogenesis in fibrous dysplasia of bone: in situ and in vitro analysis of IL-6 expression. Bone. 2003 Sep;33(3):434-42.

Riminucci M, Liu B, Corsi A, Shenker A, Spiegel AM, Robey PG, Bianco P. The histopathology of fibrous dysplasia of bone in patients with activating mutations of the Gs alpha gene: site-specific patterns and recurrent histological hallmarks. J Pathol. 1999 Jan;187(2):249-58.

Rocha AC. Avaliação dos parâmetros histopatológicos para a distinção entre displasia fibrosa e fibroma ossificante central e estudo comparativo dos aspectos clínicos, radiográficos e terapêuticos [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2000.

Ross FP. Ranking the importance of measles virus in Paget's disease. J Clin Invest. 2000 Mar;105(5):555-8.

Sarwar HG, Jindal MK, Ahmad S. A case report of cementossifying fibroma. J Maxillofac Oral Surg. 2010;9:178-81.

Schlumberger HG. Fibrous dysplasia (ossifying fibroma) of the maxilla and mandible. Amer J Ortho Oral Surg. 1946 Sep;32:579-87.

Schmaman A, Smith I, Ackerman LV. Benign fibro-osseous lesions of the mandible and maxilla. A review of 35 cases. Cancer. 1970 Aug;26(2):303-12.

Sciubba JJ, Younai F. Ossifying fibroma of the mandible and maxilla: review of 18 cases. *J Oral Pathol Med*. 1989 Jul;18(6):315-21.

Sciubba JJ, Younai F. Ossifying fibroma of the mandible and maxilla: review of 18 cases. *J Oral Pathol Med*. 1989 Jul;18(6):315-21.

Selmani Z, Anttila J, Mertakorpi J, Ilomäki J, Ashammakhi N. Cemento-ossifying fibroma of the ethmoidal sinus in a child presenting with isolated pain in the nasal region. *J Craniofac Surg*. 2004 Mar;15(2):215-7.

Seifert M, Nelke KH, Noczyńska A, Łysenko L, Kubacka M, Gerber H. Bone markers in craniofacial bone deformations and dysplasias. *Postepy Hig Med Dosw* [internet]. 2015 Oct [citado];69(28):1176-81. Disponível em: www.phnd.pl/fullnt.php?ICID=1176768.

Sherman RS, Glauser OJ. Radiological identification of fibrous dysplasia of the jaws. *Radiology*. 1958 Oct;71(4):553–8.

Sissons HA, Malcolm AJ. Fibrous dysplasia of bone: case report with autopsy study 80 years after the original clinical recognition of the bone lesions. *Skeletal Radiol*. 1997 Mar;26:177-83.

Slootweg PJ. Maxillofacial fibro-osseous lesions: classification and differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol*. 1996 May;13(2):104-12. Review.

Slootweg PJ, Muller H. Differential diagnosis of fibro-osseous jaw lesions: a histological investigation on 30 cases. *J Craniomaxillofac Surg*. 1990 Jul;18(5):210-4.

Slootweg PJ, Panders AK, Koopmans R, Nikkels PG. Juvenile ossifying fibroma. An analysis of 33 cases with emphasis on histopathological aspects. *J Oral Pathol Med*. 1994 Oct;23(9):385-8.

Smith SF, Newman L, Walker DM, Papadopoulos H. Juvenile aggressive psammomatoid ossifying fibroma: an interesting, challenging, and unusual case report and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009 Jan;67(1):200-6.

Sodek J, McKee MD. Molecular and cellular biology of alveolar bone. *Periodontol* 2000. 2000 Oct;24:99-126. Review.

Sommer B, Bickel M, Hofstetter W, Wetterwald A. Expression of matrix proteins during the development of mineralized tissues. *Bone*. 1996 Oct;19(4):371-80.

Su L, Weathers DR, Waldron CA. Distinguishing features of focal cemento-osseous dysplasia and cemento-ossifying fibroma. II. A clinical and radiologic spectrum of 316 cases. *Oral surg Oral Med Oral Pathol*. 1997 Nov;20(5):540-9.

Suarez-Soto A, Baquero-Ruiz de la Hermosa MC, Minguez-Martínez I, Floría-García LM, Barea-Gámiz J, Delhom-Valero J, Risueño-Mata P. Management of fibro-osseous lesions of the craniofacial area. Presentation of 19 cases and review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013 May;18(3):e479. doi:104317/medoral.18289.

Sun G, Chen X, Tang E, Li Z, Li J. Juvenile ossifying fibroma of the maxilla. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2007 Jan;36(1):82-5.

Theill LE, Boyle WJ, Penninger JM. Rank-L and Rank: T cells, bone loss, and mammalian evolution. *Annu Rev Immunol*. 2002;20:795-823. Review.

Titinchi F, Morkel J. Ossifying Fibroma: Analysis of treatment methods and recurrence patterns. *J Oral Maxillofac Surg*. 2016 Dec;74(12):2409-19. doi:10.1016/j.joms.2016.05.018.

Tobón-Arroyave SI, Franco-González LM, Isaza-Guzmán DM, Floréz-Moreno GA, Bravo-Vásquez T, Castañeda-Peláez DA, Vieco-Durán B. Immunohistochemical expression of RANK, GRalpha and CTR in central giant cell granuloma of the jaws. *Oral Oncol*. 2005 May;41(5):480-8. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2004.11.006.

Tolentino ES, Tolentino LS, Rocha JF, Iwaki LCV, Iwaki Filho L. Fibroma cemento-ossificante sintomático: relato de caso clínico. *Rev Odontol UNESP*. 2010 Jan-Fev;39(1):63-7.

Toyosawa S, Yuki M, Kishino M, Ogawa Y, Ueda T, Murakami S, et al. Ossifying fibroma vs. fibrous dysplasia of the jaw: molecular and immunological characterization. *Mod Pathol*. 2007 Mar;20(3):389-96.

Triantafillidou K, Venetis G, Karakinaris G, Iordanidis F. Ossifying fibroma of the jaws: a clinical study of 14 cases and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012 Aug;114(2):193-9. doi:10.1016/j.tripleo.2011.07.033. Review.

Vantilburg W. Fibrous dysplasia: Handbook of clin neurology. Amsterdam: Elsevier; 1999. 80 p.

Vieira JGH. Considerações sobre os marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo e sua utilidade prática. Arq Bras Endocrinol Metab. 1999 Dec;6(43):415-22.

Voytek TM, Ro JY, Edeiken J, Ayala AG. Fibrous dysplasia and cementoossifying fibroma: A histologic spectrum. Am J Surg Pathol. 1995 Jul;19(7):775-81.

Waldron CA. Fibro-osseous lesions of the jaws. J Oral Maxillofac Surg. 1970 Jan;28(1):58–64.

Waldron CA. Fibro-osseous lesions of the jaws. J Oral Maxillofac Surg. 1985 Apr;43(4):249-62.

Waldron CA. Fibro-osseous lesions of the jaws. J Oral Maxillofac Surg. 1993 Aug;51(8):828-35.

Waldron CA, Giansanti JS. Benign fibro-osseous lesions of the jaws. A clinical-radiologic-histologic review of 65 cases. Part I: fibrous dysplasia of the jaws. Oral Surg. 1973 Feb;35(2):190-2001.

Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV, Merino MJ, Friedman E, Spiegel AM. Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune–Albright syndrome. N Engl J Med. 1991 Dec;325(24):1688–95.

Windholtz F. Cranial manifestation of fibrous dysplasia of bone. Their relation to leontiasis and to simple bone cysts of the vault. Am J Roentgenol Radium Ther. 1947 Jul;58(1):51-63.

Woo SB. Central cemento-ossifying fibroma: primary odontogenic or osseous neoplasm? J Oral Maxillofac Surg. 2015 Dec;73(Suppl12):87-93. doi:10.1016/j.joms.2015.05.010.

Worawongvasu R, Songkapol K. Fibro-osseous lesions of the jaws: an analysis of 122 cases in Thailand. J Oral Pathol Med. 2010 Oct;39(9):703-8. doi:10.1111/1600-0714.2010.00932.x.

Yasuoka T, Takagi N, Hatakeyama D, Yokoyama K. Fibrous dysplasia in the maxilla: possible mechanism of bone remodeling by calcitonin treatment. *Oral Oncol.* 2003 Apr;39(3):301-5.

Yamamoto T, Ozono K, Kasayama S, Yoh K, Hiroshima K, Takagi M, Matsumoto S, Michigami T, Yamaoka K, Kishimoto T, Okada S. Increased IL-6-production by cells isolated from the fibrous bone dysplasia tissues in patients with McCune-Albright syndrome. *J Clin Invest.* 1996 Jul;98(1):30-5.

Yih WY, Pederson GT, Bartley MH Jr. Multiple familial ossifying fibromas: relationship to other osseous lesions of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1989 Dec;68(6):754-8.

Yoon JH, Kim J, Lee CK, Choi IJ. Clinical and histopathological study of fibro-osseous lesions of the jaws. *Yonsei Med.* 1989;30(2):133-43.

Young MF, Ibaraki K, Kerr JM. Molecular and cellular biology of the major noncollagenous proteins in bone. In: Noda M, editor. *Cellular and molecular biology of bone.* New York: Academic Press; 1993. p.191-234.

Zachariades N, Vairaktaris E, Papanicolaou S, Triantafyllou D, Papavassiliou D, Mezitis M. Ossifying fibroma of the jaws: review of the literature and of 16 cases. *Int J Oral Surg.* 1984 Feb;13(1):1-6.

Zhou H, Choong P, McCarthy R, Chou ST, Martin TJ, Ng KW. In situ hybridization to show sequential expression of osteoblast gene markers during bone formation in vivo. *J Bone Miner Res.* 1994 Sep;9(9):1489-99.

Zhou H, Kartsogiannis V, Hu YS, Elliott, JM, Quinn JM, McKinsty WJ, Gillespie MT. A novel osteoblast-derived c-type lectin that inhibits osteoclast formation. *J Biol Chem.* 2001;276(3):14916-23.

Zimmerman DC, Dahlin DC, Stafne EC. Fibrous dysplasia of the maxilla and mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1958 Jan;11(1):55-68.

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: LESÕES FIBRO-ÓSSEAS DA MAXILA E MANDÍBULA: ESTUDO RETROSPECTIVO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-DEMOGRÁFICAS, HISTOPATOLÓGICAS E MARCADORES PROTEICOS E MOLECULARES NA DISTINÇÃO ENTRE DISPLASIA FIBROSA E FIBROMA OSSIFICANTE

Pesquisador: Marcelo Martinson Ruiz

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 60777216.8.0000.0075

Instituição Proponente: Universidade de São Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.824.834

Apresentação do Projeto:

Segundo pesquisadores: "Lesão neoplásica benigna de etiologia desconhecida com comportamento recidivante, incluída no grupo das lesões fibro-ósseas, caracterizada pela substituição gradual do tecido ósseo normal por tecido fibroso com presença de material mineralizado em quantidades variadas, causando uma expansão óssea assintomática, bem delimitada e expansiva. Essa descrição poderia ser tanto da displasia fibrosa como do fibroma ossificante, demonstrando assim a grande similaridade entre estas duas entidades, que por muitas vezes torna duvidoso o estabelecimento de um diagnóstico confiável. Atualmente a avaliação das características imagenológicas juntamente com os aspectos histopatológicos, são o principal método de diagnóstico diferencial, porém devido a presença de diferentes graus de maturidade destas patologias, em diversos casos os componentes histológicos assim como seu ordenamento são muito semelhantes. A busca por um processo de diagnóstico histológico mais fundamentado, hoje inexistente, é justificada pela diferença do curso clínico assim como pela eleição do tratamento entre a displasia fibrosa e o fibroma ossificante. O propósito deste trabalho será aplicar diferentes marcadores proteicos e moleculares em casos previamente diagnosticados, através da associações de dados clínicos e histopatológicos, de displasia fibrosa e fibroma

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-900

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3091-7960

Fax: (11)3091-7814

E-mail: cepfo@usp.br

FACULDADE DE ODONTOLOGIA DA UNIVERSIDADE DE SÃO

Continuação do Parecer: 1.824.834

ossificante objetivando criar um critério de diagnóstico mais preciso. Nesse estudo retrospectivo serão avaliados 27 casos de displasia fibrosa e 27 casos de fibroma ossificante, definidos após uma revisão nas análises das lâminas seguindo um padrão com algumas particularidades histomorfológicas para um diagnóstico diferencial. As características histológicas utilizadas para essa diferenciação foram: 1- limite lesão/tecido ósseo adjacente; 2- estruturas esféricas calcificadas (calcificações cementóides); 3- espaços negativos limitrofes entre o tecido ósseo e o tecido conjuntivo; 4- intensidade da celularidade do estroma e; 5- paralelismo das trabéculas ósseas lesionais. Devido a ausência em alguns prontuário dos pacientes estudados dos dados clínicos e radiográficos, o critério na revisão dos diagnósticos foi histopatológico. Posteriormente foram utilizados os seguintes marcadores proteicos e moleculares em 9 lâminas de fibroma ossificante e em 7 lâminas de displasia fibrosa: interleucina 6 (IL-6), osteoprotegerina (OPG), osteocalcina (OCN) e ligante do receptor do ativador do fator nuclear Kappa B (RANK-L)."

Objetivo da Pesquisa:

Segundo os pesquisadores:

"Hipótese: Identificar um ou mais marcadores imunoistoquímicos com alta expressão e estatisticamente relevante para diferenciação entre a displasia fibrosa e fibroma ossificante.

Objetivo Primário: Estabelecer um meio de diagnóstico entre a displasia fibrosa e o fibroma ossificante que auxilie os critérios histológicos. Verificar também se algum marcador imunoistoquímico possa corroborar para o diagnóstico diferencial entre a displasia fibrosa e o fibroma ossificante, e desta forma auxiliar na definição do tratamento adequado."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

São citados pelos pesquisadores:

"Riscos: Não existem risco por tratar-se de um estudo retrospectivo utilizando lâminas de exames anatomopatológicos já realizados.

Benefícios: Demonstrar as características clínicas e demográficas específicas de pacientes brasileiros acometidos pela a displasia fibrosa e o fibroma ossificante. Além disso, seria de grande valia para os portadores destas patologias, estabelecer uma correlação imunoistoquímica com algum marcador para corroborar no diagnóstico diferencial e com isso definir o tratamento de escolha e prognóstico da displasia fibrosa e fibroma ossificante."

Pontua-se que deve ser lembrado que toda pesquisa envolve risco, mesmo que mínimos, mas considerando que não terá contato direto com o participantes da pesquisa, e que foi autorizado o

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-900

UF: SP **Município:** SAO PAULO

Telefone: (11)3091-7960

Fax: (11)3091-7814

E-mail: cepfo@usp.br

FACULDADE DE ODONTOLOGIA DA UNIVERSIDADE DE SÃO

Continuação do Parecer: 1.824.834

uso de material arquivado pelo responsável do serviço, e que as identificações não serão divulgadas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Para a pesquisa serão selecionados 54 casos, divididos em casos de displasia fibrosa e casos de fibroma ossificante, diagnosticados no Ambulatório de Estomatologia da Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo no período de 1980 a 2009.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta:

Carta de autorização para uso das laminas e resultados anatomopatológicos do do Laboratório de Dermatopatologia da Divisão de Dermatologia do HC-FMUSP;

Folha de rosto;

Projeto anexado.

Recomendações:

Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP-FOUSP relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final, utilizando-se da opção "Enviar Notificação" (descrita no Manual "Submeter Notificação", disponível na Central de Suporte - canto superior direito do site www.saude.gov.br/plataformabrasil).

Qualquer alteração no projeto original deve ser apresentada "emenda" a este CEP, de forma objetiva e com justificativas para nova apreciação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Protocolo sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_705020.pdf	07/10/2016 11:05:13		Aceito
Outros	MarceloRuizHC.docx	07/10/2016 11:02:32	ANDREA LUSVARGHI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	Projeto_Pesquisa_Marcelo06102016.doc	06/10/2016 14:58:34	ANDREA LUSVARGHI	Aceito

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3091-7960

Fax: (11)3091-7814

E-mail: cepfo@usp.br

FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO

Continuação do Parecer: 1.824.834

Investigador	Projeto_Pesquisa_Marcelo06102016.doc	06/10/2016 14:58:34	ANDREA LUSVARGHI	Aceito
Folha de Rosto	MarceloRuizFolhadeRosto.docx	04/10/2016 13:23:05	ANDREA LUSVARGHI	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 18 de Novembro de 2016

Assinado por:
Maria Gabriela Haye Biazzevic
(Coordenador)

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3091-7960

Fax: (11)3091-7814

E-mail: cepfo@usp.br