

Osteíte Fibrose Cística

Osteitis Fibrosa Cystica

Jorge Eduardo de Schoucair Jambeiro¹, Alex Guedes^{2-5*}, Enilton de Santana Ribeiro de Mattos⁵, Aparecida Aguiar Lima Guedes⁶, André Ney Menezes Freire^{7,8}, Mateus Dantas Moraes Freire⁹, Marcos Dantas Moraes Freire⁹, Sofia Dantas Moraes Freire¹⁰, Maria Luiza Silva Case¹¹, Pedro Pérciles Ribeiro Baptista¹²

¹Grupo de Pé e Tornozelo, Hospital Santa Izabel, Santa Casa de Misericórdia da Bahia; ²Grupo de Oncologia Ortopédica, Hospital Santa Izabel, Santa Casa de Misericórdia da Bahia; ³Departamento de Cirurgia Experimental e Especialidades Cirúrgicas, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia; ⁴Serviço de Cirurgia do Tecido Ósseo e Conectivo, Hospital Aristides Maltez, Liga Bahiana Contra o Câncer; ⁵Unidade do Sistema Neuro-Músculo-Esquelético, Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares, Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia; ⁶Serviço de Cirurgia e Nutrição Enteral e Parenteral, Hospital Santa Izabel, Santa Casa de Misericórdia da Bahia; ⁷Serviço de Cirurgia Geral, Hospital Santa Izabel, Santa Casa de Misericórdia da Bahia; ⁸Departamento de Cirurgia, Universidade Federal da Bahia; ⁹Médico; ¹⁰Graduação em Medicina, UniFTC; ¹¹Graduação em Medicina, Universidade Salvador; Salvador, Bahia, Brasil; ¹²Serviço de Oncologia Ortopédica, Instituto do Câncer Dr. Arnaldo Vieira de Carvalho; São Paulo, São Paulo, Brasil

Correspondence addresses:

Dr. Alex Guedes
alexguedes2003@yahoo.com.br

Received: December 11, 2022

Revised: January 7, 2023

Accepted: February 9, 2023

Published: March 31, 2023

Data Availability Statement:

All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was the result of authors' initiative. There was no support of research or publication funds.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Copyright

© 2023 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
e-ISSN: 2764-2089

A osteíte fibrosa cística (OFC) constitui manifestação tardia do hiperparatireoidismo (HP), caracterizada pela depleção progressiva da massa óssea e subsequente substituição por tecido fibroso. No passado, a incidência de lesões ósseas associadas à OFC era alta (80%), tendo diminuído para 15% na atualidade, situação atribuída ao monitoramento dos níveis de cálcio sérico que levam ao diagnóstico mais precoce em portadores assintomáticos de HP. Esta revisão busca atualizar o leitor a propósito da OFC no que diz respeito ao conceito, fisiopatologia, apresentação clínica, diagnóstico, diagnóstico diferencial, tratamento e prognóstico, além dos aspectos nutricionais e do metabolismo do cálcio, fósforo e vitamina D.

Palavras-chave: Osteíte; Osteíte Fibrosa Cística; Glândulas Paratireoides; Neoplasias das Paratireoides; Hiperparatireoidismo.

Cystic fibrous osteitis (CFO) is a late manifestation of hyperparathyroidism (HP), characterized by progressive depletion of bone mass and subsequent replacement by fibrous tissue. In the past, the incidence of bone lesions associated with CFO was high (80%), having decreased to 15% nowadays, a situation attributed to the monitoring of serum calcium levels that lead to earlier diagnosis in asymptomatic patients with HP. This review seeks to update the reader about the OFC regarding the concept, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis, differential diagnosis, treatment, prognosis, nutritional aspects, and metabolism of calcium, phosphorus, and vitamin D.

Keywords: Osteitis; Osteitis Fibrosa Cystica; Parathyroid Glands; Parathyroid Neoplasms; Hyperparathyroidism.

Conceito e Epidemiologia

A osteíte fibrosa cística (OFC), também conhecida como osteodistrofia fibrosa, tumor marrom do hiperparatireoidismo ou doença óssea de von Recklinghausen, que não deve ser confundida com a doença de von Recklinghausen ou neurofibromatose do tipo I, é uma patologia endócrina rara, caracterizada pela depleção progressiva da massa óssea e subsequente substituição por tecido fibroso (similar a uma cicatriz), decorrente do hiperparatireoidismo em estágio avançado. Essa condição também pode se manifestar mediante formação de lesões císticas de pigmentação marrom localizadas no periosteio.¹

As glândulas paratireoides produzem o PTH (hormônio da paratireoide). Esse, por sua vez, ajuda a controlar os níveis de cálcio, fósforo e vitamina D no sangue. As paratireoides apresentam-se sob forma de quatro nódulos no total, do lado direito e esquerdo da tireoide, sendo dois apicais e dois basais.² Variações topográficas são comuns – as paratireoides podem situar-se junto à laringe ou até no mediastino, junto ao timo.¹ Microscopicamente, são constituídas por dois tipos de células principais, claras e oxífilas; as primeiras secretam PTH e as segundas possuem função ainda obscura - todas dispõem-se em arranjo cordonal, entremeadas por lóbulos de tecido gorduroso.²

A OFC decorre da produção excessiva do PTH,^{1,3-8} por conta de hiperparatireoidismo primário (HPP), retenção de fosfato, resistência esquelética, degradação prejudicada e regulação de *feedback* alterada do PTH pelo cálcio no hiperparatireoidismo secundário (HPS), ou no hiperparatireoidismo terciário (HPT) persistente.⁹⁻¹¹ O aumento da produção de PTH resulta em hipercalcemia, devida ao aumento da absorção de cálcio no intestino, ao aumento da reabsorção tubular renal e ao aumento da atividade osteoclástica,^{3,4,9} que leva à desmineralização óssea, resultando em microfraturas e micro hemorragias.^{3,4}

O tumor marrom tem predominância feminina^{3,4,11} e aumenta em frequência com o envelhecimento (principalmente após os 50 anos) e após a menopausa, o que se relaciona a efeitos hormonais.⁵ É muito rara antes da puberdade e a sua incidência aumenta com a idade.¹

A OFC foi inicialmente descrita como manifestação esquelética clássica do HPP.¹¹ Sendo apresentada pela primeira vez em 1891, por von Recklinghausen que, à época, referiu-se à descrição de uma publicação de Engel em 1864.¹² von Recklinghausen não suspeitava da relação entre a OFC e as glândulas paratireoides, definidas como entidades anatômicas apenas uma década antes da publicação de seu artigo.¹¹ A associação entre OFC e tumor das paratireoides foi registrada pela primeira vez em 1904, por Askanazy.¹¹

Dois anos depois, foi descoberta a relação entre as paratireoides e o metabolismo do cálcio. Passaram-se mais duas décadas (1925) para que um adenoma da paratireoide fosse removido de um paciente portador de OFC.¹¹

O hiperparatireoidismo (HP) ocorre mais frequentemente na raça branca e é raro na raça amarela, apresentando incidência global de cerca de 20/100.000.⁵ Nos Estados Unidos, a OFC ocorre em menos de 2% de todos os portadores de HP, estando especialmente associada às formas mais graves da doença e ao carcinoma das paratireoides. A ocorrência do HP em jovens deve levantar a suspeita de doenças hereditárias, como a síndrome da neoplasia endócrina múltipla (NEM).⁴

A OFC secundária à HPP é muito rara^{5,12} – apenas 2-5% de seus portadores apresentam esta condição, geralmente causada por secreção massiva de PTH.^{5,10,13,15} O HPP pode ocorrer devido a adenoma de paratireoide^{1,3,4,13} (até 85% dos casos)^{1,3,4} e carcinoma da paratireoide^{1,3,4} (<1% dos casos) – este último apresenta envolvimento ósseo (OFC) com maior frequência (até 90% dos casos) quando comparado às causas benignas;^{3,4} e fatores hereditários (5-10% dos casos), como NEM 1 (compreende até 95% dos casos hereditários de OFC) e NEM 2A.^{3,15}

Fisiopatologia

O HPS frequentemente é resultado da insuficiência renal crônica (IRC),^{4,6,11,13} particularmente em pacientes dialíticos, levando à osteodistrofia renal, condição clínica que comumente causa OFC^{4,6,13} (presente em até 50% dos casos),⁴ com osteofibrose medular extensa e aumento da reabsorção óssea osteoclástica.⁶ Os rins são incapazes de produzir o calcitriol, que promove a entrada do cálcio nos ossos. Na escassez do calcitriol, os níveis de PTH aumentam, promovendo a remoção de cálcio do esqueleto. Vários fatores contribuem para isto, incluindo resistência óssea ao PTH, aumento da retenção de fósforo, que causa má absorção do cálcio no intestino e inibição da produção de 1,25(OH)2D, por aumento do fósforo.³

O HPT é caracterizado pela secreção excessiva do PTH após HPS de longa data, no qual as paratireoides estimuladas não se encontram mais em modo reativo, mas assumiram função quase autônoma - não muito diferente do HPP, levando à hipercalcemia.¹⁰ Em teoria, o HPT ocorre devido à expansão monoclonal de células das paratireoides que adquiriram ponto de ajuste alterado de seu receptor de detecção de cálcio, fazendo com que o PTH continue sendo secretado, apesar dos altos níveis de cálcio sérico.¹⁰ Outras causas raras de hiperparatireoidismo terciário incluem raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X, raquitismo hipofosfatêmico de início na fase adulta (autossômico dominante) e osteomalácia oncogênica.¹⁰

Do ponto de vista bioquímico, a principal diferença entre o hiperparatireoidismo primário e o secundário é que no primeiro há elevação do cálcio sérico e redução do fosfato,^{13,14} e, no segundo, ocorre normocalcemia¹⁰ e hiperfosfatemia.¹³ Embora tanto HPS quanto HPT resultem de estímulo crônico à secreção de PTH, o cálcio sérico é sempre normal no primeiro, enquanto é sempre elevado no segundo. A distinção entre HPP e HPT é geralmente evidente, na medida em que uma desordem claramente definível está presente,

como síndrome mal absorviva de longa data ou IRC, muitas vezes após o transplante renal.¹⁰

A excessiva produção de PTH promove liberação dos depósitos de cálcio dos ossos e estimula a proliferação dos fibroblastos que produzem o tecido fibroso. Na OFC, os osteoblastos, na tentativa de reparar a destruição óssea, eleva o nível de fosfatase alcalina.²

A OFC é o resultado da superprodução do hormônio paratireoide (PTH) no cenário do hiperparatireoidismo primário, secundário e terciário,³ e apresenta três estágios de progressão:⁵ no primeiro estágio, a secreção elevada de PTH estimula os osteoclastos a absorver osso enquanto fibras de colágeno se formam na medula óssea; no segundo, conhecido como o estágio de osteíte fibrosa, o osso trabecular é absorvido e a medula óssea é substituída por fibrose e macrófagos contendo hemossiderina, apresentando áreas hemorrágicas associadas a microfraturas; à medida que o HP e a hemorragia prosseguem, eventualmente ocorre degeneração cística, levando ao estágio final da doença (OFC).^{5,15} Cistos são o resultado de hemorragia intraóssea e degeneração tecidual, encontrando-se repletos de osteoclastos, macrófagos e fibroblastos embebidos de hemossiderina.^{4,5,7}

Osteodistrofia é uma palavra de origem grega e significa alterações na composição óssea que podem ocorrer nos ossos e nas articulações, sendo também denominadas alterações osteoarticulares do desenvolvimento. Elas podem ocorrer por alterações na ingestão de cálcio, fósforo, vitamina D, proteína, cobre, zinco, manganês e vitamina A, e por alterações hormonais e no metabolismo do cálcio e do fósforo e da vitamina D nas lesões da paratireoide e na insuficiência renal crônica.^{1,2,4}

Fisiologia

Células do Tecido Ósseo

O tecido ósseo é uma estrutura multifuncional e metabolicamente ativa, composta por uma variedade de células em diferentes estágios de

diferenciação. O equilíbrio dinâmico do osso envolve a mobilização e a deposição mineral ao longo da vida, sendo um tecido em constante renovação. Essa atividade é principalmente resultado da ação de dois tipos celulares principais: osteoblastos e osteoclastos.¹⁶ O PTH atua sobre os osteoclastos, as células capazes de retirar o cálcio do osso, com o objetivo de manter níveis adequados de cálcio sérico. Já o osteoblasto capta o cálcio da circulação para formar o osso.^{17,18} Os osteócitos, um terceiro tipo celular, também são importantes para a manutenção da matriz óssea, embora seus mecanismos ainda não estejam completamente esclarecidos.¹⁶

A remodelação óssea ocorre por meio de dois processos distintos, porém interligados: formação e reabsorção ósseas.¹⁶ Essa ligação permite a renovação e a remodelação do tecido que pode ser mantido por longo prazo, controlado por um sistema complexo de controle químicos, físicos e humorais. Diversas condições, como idade, doenças osteometabólicas, mobilidade limitada, uso de medicamentos, entre outros, podem afetar esse equilíbrio.¹⁶

Cálcio

O cálcio iônico é o mais abundante mineral encontrado no nosso corpo, representando 1,5-2,0% do peso total do corpo humano. Ele atua na contração de todas as células musculares, manutenção do pH gástrico, formação da memória, e na transdução de várias vias enzimáticas pós-receptor.^{17,18} Do cálcio contido no corpo humano, 99 % está nos ossos e dentes e 1% na forma livre ionizado; o cálcio ativo, cerca de 60% está no plasma ligado principalmente à albumina e a outras substâncias.¹⁹

O mecanismo de controle celular é dependente de várias reações e em diversos lugares e fatores: absorção de cálcio na dieta pelo intestino, direcionamento do mineral para o osteoblasto e sua fixação para a formação do osso, sendo que essa captação é dependente dos níveis de vitamina D, a partir do colesterol em uma reação

estimulada pelos raios UV, também pela vitamina D ingerida nos alimentos ou na suplementação medicamentosa.²⁰

No tecido ósseo, o cálcio está na forma de hidroxiapatita pela ação da osteocalcina uma proteína fixadora, entretanto, quando ocorre falhas na produção dessas proteínas carreadoras e fixadoras o cálcio pode ser armazenado e fixado em outros tecidos como as artérias.¹⁶

Fósforo

Durante a hiperfosfatemia ocorre aumento do PTH, da calcitonina pelas células C da tireoide e calcitriol (25-hidroxi) pelos rins. Esse último atua no intestino aumentando a absorção de cálcio e equilibrando a mineralização e desmineralização óssea, conforme os teores de cálcio e fósforo. Quando a taxa de filtração glomerular diminui, o fósforo aumenta, e o rim deixa de produzir calcitriol, ocorre a diminuição da absorção de cálcio e consequente hipocalcemia.¹⁵

O fósforo elevado inibe a enzima alfa-1-hidroxilase, responsável pela produção de calcitriol. Além disso, o fator de crescimento de fibroblastos 2 (FGF-23) produzido nos ossos sob ação do fósforo elevado, também diminui a atividade da alfa-1-hidroxilase. Essa enzima converte 25-hidroxivitamina D em 1,25-dihidroxivitamina D (calcitriol).

A hiperfosfatemia e a hipocalcemia estimulam a produção de PTH, que mobiliza cálcio do osso para a circulação e favorece a eliminação renal de fósforo. Para isso necessita de 15-20% de néfrons. Contudo, o aumento contínuo do PTH pode levar à osteodistrofia fibrosa, mais rara em adultos do que em jovens. O PTH elevado também atua como uma toxina endêmica, suprimindo a medula óssea e alterando a produção de hemácias, resultando em uma toxina urêmica e, em casos avançados, encefalopatia urêmica. A mineralização renal também pode ocorrer no final do processo.

Quando o rim começa a apresentar disfunção, a excreção de fósforo na urina falha e a produção de PTH aumenta, agindo nos néfrons funcionantes.

Com mais PTH circulante, o fósforo retorna aos níveis normais, mas o osso já começa a ser afetado. Mesmo em estágios iniciais da doença renal, quando a creatinina ainda está baixa, o paciente pode apresentar doença óssea devido à necessidade de níveis elevados de PTH para manter o fósforo controlado.

PTH

O PTH é um regulador do cálcio no organismo e atua diretamente nos ossos, promove a absorção de cálcio e libera esse mineral nos casos de hipocalcemia. Além disso, estimula a reabsorção de cálcio pelos rins, elimina fósforo pelos rins e ativa a enzima alfa-1-hidroxilase renal, que converte a 25-hidroxivitamina D (colecalfiferol) em 1,25-dihidroxivitamina D (calcitriol), a forma ativa da vitamina D.²

No hipoparatiroidismo, há baixa produção de PTH e, conseqüentemente, pouco calcitriol, tornando necessária a reposição de calcitriol. O PTH estimula a conversão de 25(OH) vitamina D (colecalfiferol) em 1,25(OH)² vitamina D (calcitriol) pela ação da enzima renal alfa-1-hidroxilase. A vitamina D consumida em suplementos é o colecalfiferol, que ainda não é a forma ativa da vitamina.²

Drogas como lítio e diuréticos tiazídicos podem estar associadas a um aumento nos níveis de PTH.²¹ A calcitonina, produzida pelas células parafoliculares da tireoide, atua como controladora do metabolismo do cálcio. Quando os níveis de cálcio estão elevados, a calcitonina reduz o cálcio sanguíneo, diminui a reabsorção de cálcio pelos rins e inibe a liberação de cálcio pelos ossos.²

O PTH é antagonista da calcitonina produzida pelas células C da tireoide e age diretamente nas células dos túbulos renais, inibindo a reabsorção de fosfatos e regulando a fosfatúria;¹ nos ossos, atua estimulando a ação de osteoclastos que, por ação enzimática, reabsorvem a matriz e solubilizam o cálcio.² O PTH, portanto, tem função primordial na homeostase do cálcio sérico.²

Se não houver ação do PTH, o cálcio tende a cair e o fósforo tende a aumentar. A ação direta do PTH se dá no osso, puxando o cálcio e fósforo do osso para o sangue, e no rim, retendo o cálcio e estimulando a eliminação de fósforo na urina, efeito que chamamos “fosfatúrico” além de estimular a conversão da vitamina D para sua forma ativa.²

Vitamina D

A vitamina D é um hormônio secosteroide (composto derivado do colesterol) que pode ser obtido por meio da dieta, na forma de vitamina D2 (ergocalciferol ou 7-deidrocolesterol 7-DHC) que, sob a radiação ultravioleta B (UVB), com comprimento de onda entre 290 e 315 nanômetros, a promove por conversão fotolítica em pré-vitamina D3. A vitamina D3, por sua vez, será convertida na forma ativa da vitamina D, o calcitriol (1,25-OH Vitamina D). Essa conversão é realizada pela enzima alfa-1-hidroxilase localizada nos rins.²⁰

O PTH é a substância fundamental na conversão endógena da vitamina D3 em Calcitriol.²²

O calcitriol tem um papel importante na absorção de cálcio e fósforo no intestino. A do cálcio é mais complexa e requer a ação mais efetiva do calcitriol, enquanto a absorção de fósforo é mais fácil e depende menos da vitamina D. Além disso, a vitamina D ativa também inibe a produção de PTH.^{19,20}

No caso de hipoparatiroidismo, a produção de PTH é insuficiente, acarretando em baixos níveis de calcitriol. Por isso, é necessário fazer a reposição de calcitriol durante o tratamento dessa condição clínica.²³

A deficiência de vitamina D está relacionada ao aumento dos níveis de PTH. Nessa condição, os níveis de vitamina D estão baixos e o organismo não consegue absorver cálcio adequadamente, o que resulta na hipocalcemia. Por isso o PTH é aumentado na tentativa de compensar a deficiência de cálcio, pois estimula a liberação desse mineral dos ossos e também a reabsorção de cálcio pelos rins.²

Contudo, mesmo com a elevação do PTH, a absorção de cálcio pode permanecer insuficiente devido à falta do calcitriol, que é fundamental para a absorção eficiente de cálcio no intestino.^{2,20}

Diagnóstico

O diagnóstico da OFC baseia-se nas manifestações clínicas, exames laboratoriais, avaliação por imagens e estudo anatomopatológico.^{8,15} No entanto, como estes podem ser inespecíficos, é necessário manter alto índice de suspeita,^{8,15} especialmente naqueles pacientes que não têm diagnóstico de HP.¹⁵

Achados Clínicos

Clinicamente, o HP (particularmente, o HPP)¹³ apresenta-se como "pedras, ossos e gemidos", onde "pedras" se refere a cálculos renais recorrentes, "ossos" se refere a dor óssea, perda de massa óssea e fraturas e "gemidos" descrevem gemidos psíquicos e sintomas gastrointestinais como vômitos, náuseas, úlceras pépticas e pancreatite.^{3,4,10} Outros achados incluem hipercalcemia,^{4,10} anorexia,^{1,4} distensão abdominal,¹ constipação,¹ perda de peso,⁴ fraqueza muscular,¹⁰ prurido,¹⁰ calcificações de tecidos moles ou vasculares,¹⁰ poliúria,¹ noctúria,¹ polidipsia¹ e nefrolitíase,^{1,10} osteoporose,¹⁶ osteopenia,²⁴ osteíte fibrosa.⁵

A OFC constitui achado avançado do HP.¹ Seus achados clínicos dependem do tamanho e local da lesão e são inespecíficos, podendo ser assintomáticos. A fragilidade óssea pode levar a fraturas nos segmentos afetados,^{2,6,10,15} e, conseqüentemente, à dor, que pode ser incapacitante.^{6,10,15} As lesões que afetam a coluna vertebral podem causar compressão medular e seus quadros algícos e motores. Por sua vez, deformidades faciais suscitam dificuldades respiratórias e na deglutição.^{5,6}

Achados Laboratoriais

Os exames laboratoriais incluem o PTH sérico, normalmente muito elevado,^{4,8,9} cálcio

sérico elevado,^{4,8,9} diminuição do fosfato sérico,⁴ fosfatase alcalina normal ou elevada^{3,4} e urato elevado.³ Muitos estudos confirmam que as manifestações clínicas do HP são piores quando há deficiência de vitamina D, tornando a sua dosagem parte importante da triagem das suspeitas desta condição clínica.¹¹ A Tabela 1 apresenta os valores de referência.

Avaliação por Imagem

A OFC pode apresentar-se como osteopenia difusa^{3,4} (até 5% dos casos),⁴ osteoporose,^{4,5} deformidades ósseas,^{3,6} bem como lesões osteolíticas circunscritas (Figura 1).^{3,5} Ocorre reabsorção óssea devido ao aumento da atividade osteoclástica que afeta todas as superfícies ósseas em diferentes sítios, podendo ser subperiosteal, intracortical, endosteal, trabecular, subcondral, subligamentar ou subtendíneo.⁶ A reabsorção óssea subperiosteal^{11,15} constitui a característica radiográfica mais marcante do HP⁶ e pode ser observada nas falanges médias^{3,4,6} (sinal radiográfico mais sensível no diagnóstico de OFC) (Figura 2),⁶ segmento distal do rádio,⁴ úmero⁶ e clavícula.^{3-6,11,15} A reabsorção óssea subcondral é caracterizada pelo alargamento ou pseudo ampliação da articulação⁶ e ocorre em diferentes articulações, como a sínfise púbica e articulações sacrílicas, esternoclavicular e acromioclavicular. A reabsorção intracortical e endosteal pode levar a achados de recorte endosteal. A associação de reabsorção trabecular (que causa perda de definição) e textura granular⁶ leva ao padrão em "sal e pimenta" do crânio.^{1,3,6,11,15} Reabsorção óssea subligamentar e subtendínea pode ocorrer nas tuberosidades isquiáticas, trocânteres e inserções dos ligamentos coracoclaviculares.⁶ A reabsorção óssea⁶ pode levar à perda da lâmina dura dos dentes^{1,3,6} e lesões nos corpos vertebrais.³ Tumores marrons^{1,3,4,6,11,15} podem ocorrer na pelve,^{3,5-8} costelas,^{3,5-8} ossos longos,^{3,5-8} mandíbula,^{3,5-8,15} maxila¹⁵ e clavícula.⁸ Nas formas graves da OFC, podem ocorrer deformidades ósseas⁶ e fraturas.^{6,8,11} A reabsorção excessiva das

Tabela 1. Valores de referência.²⁶⁻²⁹

| Parâmetro | Valor de Referência | Necessidade de Ingestão Diária |
|--------------------|-----------------------------------|--------------------------------|
| Vitamina D | 20-50 ng/mL (50-125 nmol/L) | 600-800 UI/dia (adultos) |
| Cálcio | 8,6-10,2 mg/dL (2,15-2,55 mmol/L) | 500-800 mg/dia (adultos) |
| Paratormônio (PTH) | 10-65 pg/mL (1,1-7,2 pmol/L) | NA |
| Fósforo | 2,5-4,5 mg/dL (0,81-1,45 mmol/L) | 700-1250 mg/dia (adultos) |

Valores de referência podem ser alterados de acordo com a avaliação de risco de cada paciente.

Figura 1. Paciente feminina, 68 anos, portadora de osteíte fibrosa cística primária, apresentando lesões disseminadas no esqueleto.



falanges terminais pode levar à acro-osteólise;^{1,6} reabsorção severa nas articulações sacilíacas pode causar deformidades pélvicas que levam à incapacidade para a marcha;⁶ fraturas vertebrais torácicas podem levar ao aumento do seu diâmetro anteroposterior, levando o tórax a assumir formato em "boca de sino";⁶ curvatura anormal e rotação vertebral podem levar a deformidades torácicas.⁶

Nas radiografias, cintilografia óssea com tecnécio-99m (MDP-99mTc)^{3,5,11} ou na tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT),^{3,5} costuma haver envolvimento multifocal do esqueleto por OFC.^{3,5,11}

A tomografia computadorizada (TC),^{4,7} cintilografia óssea com tecnécio-99m (MDP-99mTc)^{4,7} e ultrassom^{4,5,7} podem ser úteis para detectar distúrbios das glândulas paratireoides.

Histopatologia

O exame anatomopatológico constitui a modalidade padrão-ouro para o diagnóstico definitivo^{8,25} da OFC. A OFC consiste em tecido osteofibroso vascularizado, desprovido de matriz. Microscopicamente, há aumento da reabsorção de trabéculas ósseas formando padrão

Figura 2. Paciente feminina, 68 anos, apresentando reabsorção óssea subperiosteal nas falanges médias do 2.º quirodáctilo da mão esquerda (setas).



de "tunelização" ou "dissecção". A reabsorção osteoclástica^{3,4,9,15,25} leva a microfraturas e micro hemorragias que progressivamente produzem pequeno vácuo que se torna confluyente com outros, tornando a OFC visível macroscopicamente. Hemorragia, deposição de hemossiderina e proliferação vascular excessiva dão a coloração característica à macroscopia das lesões, justificando a nomenclatura denominação tumor marrom do hiperparatireoidismo.^{4,5,7,9,13,15,25} Os osteoclastos consomem o osso trabecular que os osteoblastos estabelecem, e esta frente de deposição óssea reparativa, seguida de reabsorção adicional, pode expandir-se além da forma usual, do osso para o perióstio, e causar dor óssea. O envolvimento

dos ossos pela OFC os enfraquece, resultando em fraturas patológicas.³

Diagnóstico Diferencial

As características de imagem e histológicas da OFC se sobrepõem aos achados comuns a doenças distintas, tornando difícil o diagnóstico diferencial.^{8,9,11,15} No entanto, o histórico clínico de HPP ou de IRC com HPS geralmente estabelece o diagnóstico.^{3,5}

É fundamental distinguir tumores marrons de outras condições clínicas para evitar procedimentos cirúrgicos desnecessários.¹⁵

O quadro clínico "pedras, ossos e gemidos" pode ser reproduzido nas neoplasias malignas como síndrome paraneoplásica, devida aos altos níveis de peptídeos relacionados ao paratormônio (PTHrP) que simulam o efeito do PTH. Nestes casos, os tumores marrons podem ser confundidos com metástases ósseas.¹⁰

Se há presença de hipercalcemia, a primeira impressão é, muitas vezes, que se trate de lesão maligna.¹¹ Tumor de células gigantes ósseo,^{4,7,11,15} cisto ósseo aneurismático,^{4,7,11} cisto ósseo simples,¹¹ granuloma reparativo de células gigantes,^{3,6} displasia fibrosa⁶ e fibroma não ossificante⁷ estão incluídos no diagnóstico diferencial do tumor marrom do HP. A OFC constitui lesão reativa e não neoplásica,^{4,7} mas às vezes pode ser diagnosticada erroneamente como lesão maligna ou tumor de células gigantes ósseo.^{4,7} Também pode ser confundida com tumor ósseo maligno primário¹¹ ou doença metastática,^{4,7,8,11} com base nos achados radiográficos, por frequentemente se apresentar com múltiplas lesões osteolíticas disseminadas.^{4,7,11}

A cintilografia óssea, que apresenta hot spots e/ou absorção geralmente alta no HPP, carece de especificidade, pois também pode ser apreciada em uma variedade de outras condições associadas a metabolismo ósseo aumentado, como traumatismos, infecções, lesões ósseas malignas primárias ou secundárias, mieloma múltiplo, osteomalácia, doença de Paget e outras doenças osteometabólicas.¹¹

O PET-CT não distingue de forma confiável lesões esqueléticas malignas das benignas.¹¹

Mesmo a histologia não pode garantir um diagnóstico correto, em virtude do grande número de lesões com células gigantes multinucleadas.^{6,11} Dentre as inúmeras lesões que apresentam estas características ao exame anatomopatológico,^{9,11,15,25} o diagnóstico diferencial mais desafiador ocorre entre o tumor de células gigantes e o tumor marrom do hiperparatireoidismo.^{8,9,15} Outras lesões, como granulomas, cistos ósseos aneurismáticos e alguns tipos de osteossarcoma podem apresentar características macroscópicas e microscópicas semelhantes à OFC.^{11,15}

Tratamento Clínico, Cirúrgico e Ortopédico

O tratamento da OFC começa com o manejo do HP, geralmente mediante paratireoidectomia, e deve ocorrer após a correção das questões metabólicas subjacentes.^{8,9} Após a paratireoidectomia (Figura 3), a maioria dos distúrbios ósseos resultantes do OFC será resolvida.^{8,9}

Se a cirurgia não for a melhor opção de tratamento, medidas clínicas poderão tratar a hipocalcemia, deficiência de vitamina D e hiperfosfatemia. Para tanto, a avaliação seriada do cálcio sérico, fosfato, PTH e vitamina D determinará a necessidade de tratamento.⁴

Recomendações Basais de Minerais: Recomendação de Vitamina D, Uso de PTH e Uso de Quelante de Fósforo

Em pacientes com alto risco, podem ser necessárias doses maiores de vitamina D, bem como a restrição de fósforo em casos de hiperfosfatemia. Além disso, a administração de outros minerais, como potássio e magnésio, também pode ser indicada, conforme a condição clínica do paciente.²⁶ Os níveis de magnésio podem reduzir na hipocalcemia e a reposição de magnésio pode ser necessária para ajudar na correção do cálcio.²⁷

Figura 3. Paciente feminina, 32 anos, portadora de osteíte fibrosa cística primária. (A, B) Lesão óssea no segmento proximal da tíbia direita no momento do diagnóstico. (C, D) Aos três meses de pós-operatório da paratireoidectomia, observa-se rápida ossificação da lesão como resposta local ao controle sistêmico da doença.



Geralmente, a ingestão alimentar média de cálcio varia entre 500 e 800 mg/dia. Entretanto, outras fontes de cálcio, como os quelantes de fósforo à base de cálcio (acetato de cálcio e carbonato de cálcio), podem contribuir para um balanço de cálcio positivo, ocasionando calcificações vasculares e episódios de hipercalcemia. Dessa forma, a ingestão total de cálcio (dietético e quelantes) deve ser monitorada e limitada, não excedendo 2.000 mg/dia.^{28,9}

A recomendação para a ingestão de fósforo em pacientes críticos é de 800 mg/dia. Caso um paciente não siga uma dieta específica, a ingestão pode atingir aproximadamente 2.600 mg de

fósforo. Mesmo considerando que metade desse mineral seja excretada nas fezes devido à ligação com quelantes, ocorrerá absorção excessiva de fósforo, o que, a longo prazo, pode resultar em complicações para a saúde do paciente.²⁹ Captadores ou quelantes de fósforo mais comuns são: carbonato de cálcio, acetato de cálcio, cloridrato de sevelâmer e carbonato de lantânio.³⁰

Nutrição

Não há recomendações nutricionais específicas para a doença. A abordagem nutricional deve ser individualizada, considerando os sintomas, as alterações clínicas e laboratoriais do paciente. Além de avaliar o estado nutricional, é fundamental levar em conta as orientações e diretrizes das sociedades de endocrinologia, nefrologia e nutrição, que têm como objetivo tratar pacientes com doenças crônicas, frequentemente complexas e que necessitam de atendimento multiprofissional.

O aconselhamento nutricional é fundamental para instruir pacientes acerca do conteúdo de fósforo nos alimentos, reforçar a adesão ao tratamento e conscientizá-los sobre as implicações da hiperfosfatemia. É importante ressaltar que apenas 50% do fósforo ingerido se liga aos quelantes utilizados no tratamento.³⁰

Uma atenção especial deve ser dada à suplementação de cálcio e vitamina D no pós-operatório, devido à síndrome do osso faminto (*hungry-bone syndrome*), que afeta particularmente pacientes mais jovens e aqueles com OFC. Esta condição provoca hipocalcemia decorrente de um processo acelerado de remineralização óssea após a excisão cirúrgica das glândulas paratireoides. Nestes pacientes, os níveis plasmáticos de cálcio são frequentemente inferiores a 8,4 mg/dL. Portanto, é aconselhável manter os níveis séricos de vitamina D acima de 30 ng/dL e garantir a reposição adequada de cálcio.⁴

Após a retirada cirúrgica das paratireoides, deve-se tratar o hipoparatiroidismo que se segue. O tratamento no consultório é realizado por

meio da suplementação de cálcio e vitamina D ativa (calcitriol), tanto para hipoparatiroidismo transitório como permanente. Na grande maioria dos casos, essa terapêutica é eficaz. Já o tratamento da hipocalcemia com manifestações agudas (crise hipocalcêmica) é feito com formulações de cálcio endovenoso no pronto socorro.^{27,31}

O propósito terapêutico é manter os níveis de cálcio sérico e de fósforo próximos do limite de normalidade. A utilização de fármacos que se ligam ao fósforo, impedindo sua absorção (quelantes) pode ser necessária. Uma dieta com baixo teor de fósforo também pode ser levada em consideração para reduzir as concentrações sanguíneas de fósforo.³¹

Infelizmente, a vitamina D não consegue substituir completamente a função do PTH. O PTH promove a reabsorção de cálcio nos rins, diminuindo sua excreção urinária e aumentando sua concentração sanguínea. Por outro lado, a vitamina D não possui esse efeito, levando ao aumento do cálcio na urina, o que pode resultar em calcificação renal, nefrolitíase e insuficiência renal como complicações tardias. A hipercaleiúria, caracterizada por uma excreção urinária de cálcio de 24h > 300 mg ou 4 mg/kg/dia, pode ser tratada em casos de hipoparatiroidismo mediante o uso de diuréticos tiazídicos, como a hidroclorotiazida, na dosagem de 25 a 50 mg.³¹

Em casos severos de hipoparatiroidismo persistente, em que a terapia com cálcio e vitamina D não é adequada, a administração subcutânea de uma forma inovadora de PTH recombinante (PTH-RT) demonstrou eficácia na normalização dos níveis de cálcio sérico. Esta formulação, aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos, é análoga ao PTH endógeno, composto por 84 aminoácidos. A teriparatida, por sua vez, é um medicamento que contém somente os primeiros 34 aminoácidos do PTH, conhecido como PTHrh (1-34). Embora possa parecer uma boa opção para o tratamento do hipoparatiroidismo, seu uso foi aprovado apenas para casos graves de osteoporose.³¹

Quanto à abordagem ortopédica das lesões, alguns estudos apontam para a fixação prévia das fraturas enquanto outros indicam a fixação após a paratireoidectomia.¹² O tratamento prévio das fraturas é apropriado nos casos em que há lesões ósseas graves associadas à hipercalcemia - a cirurgia deve ser adiada até que as manifestações de hipercalcemia (Figura 4) sejam corrigidas, evitando eventos adversos intraoperatórios.¹² Se a paratireoidectomia for definida para realização anterior à fixação das fraturas, deve-se estar ciente da possibilidade de síndrome do “osso faminto”, condição caracterizada por hipocalcemia rápida, profunda e prolongada, acompanhada de hipofosfatemia e hipomagnesemia. Até que a hipocalcemia seja resolvida, a fixação definitiva das fraturas deve ser adiada.¹²

Prognóstico

Alterações ósseas constituem apresentação tardia do HP. O envolvimento ósseo apresentou diminuição significativa de incidência nas últimas décadas (de 80% para apenas 10%),⁴ constituindo apresentação muito rara de HPP, especialmente nos países desenvolvidos, onde a dosagem do cálcio sérico é realizada rotineiramente.^{10,14} Atribui-se este fato à detecção precoce^{3,4,7,11,12} de casos assintomáticos através do monitoramento do cálcio sérico e ao tratamento^{3,11} nos estágios iniciais da doença. O manejo terapêutico proativo tornou a manifestação da OFC relativamente mais comum na osteodistrofia renal.¹¹ Até 5% dos casos de HP desenvolvem esta condição, que costuma indicar doença prolongada ou mais grave.⁴

Figura 4. Paciente feminina, 68 anos, portadora de osteíte fibrosa cística primária, apresentando fratura diafisária do fêmur esquerdo, tratada mediante redução fechada e fixação interna com haste bloqueada. Logo após o tratamento da fratura, a paciente foi submetida ao tratamento do hiperparatireoidismo primário mediante paratireoidectomia. (A) Aspecto radiográfico pré-operatório (1996). (B,C) Aspectos radiográfico e clínico no pós-operatório tardio (2008).



As alterações ósseas decorrentes da OFC geralmente são tratadas com paratireoidectomias. O controle apropriado do HP leva à redução da atividade osteoclástica e nova deposição óssea e a formação de um novo osso.⁴ Adicionalmente, essa abordagem resulta em melhorias no metabolismo, no estado nutricional e na qualidade de vida do paciente.

Referências

1. Frischenbruder JA, Pereira GA. Hiperparatiroidismo: Relato de um caso. *Rev Bras Ortop.* 1996;31(1):96-98.
2. Próspero JD, Baptista PPR, Amary MFC, Santos PPC. Paratireóides: estrutura, funções e patologia. *Acta Ortop Bras.* 2008;17(2):53-57.
3. Kalathas T, Kalatha T, Bouloukas E. Brown tumors: a possible pitfall in diagnosing metastatic disease. *Hell J Nucl Med.* 2010;13(1):15-17.
4. Naji Rad S, Deluxe L. Osteitis Fibrosa Cystica. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
5. Xu W, Qu Y, Shi W, Ma B, Jiang H, Wang Y, et al. Multiple bone brown tumor secondary to primary hyperparathyroidism: A case report and literature review. *Gland Surg.* 2019;8(6):810-816.10.
6. Lacativa PGS, Franco FM, Pimentel JR, Patricio Filho PJM, Gonçalves MDC, Farias MLF. Prevalence of radiological findings among cases of severe secondary hyperparathyroidism. *Sao Paulo Med J.* 2009; 127(2):71-77.
7. Wang X, Wang M, Zhang J, Zhu Y, Zhu M, Gao H, et al. Humeral brown tumor as first presentation of primary hyperparathyroidism caused by ectopic parathyroid adenomas: Report of two cases and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(10):7094-7099.
8. Panagopoulos A, Tatani I, Kourea HP, Kokkalis ZT, Panagopoulos K, Megas P. Osteolytic lesions (brown tumors) of primary hyperparathyroidism misdiagnosed as multifocal giant cell tumor of the distal ulna and radius: a case report. *J Med Case Rep.* 2018;12(1):176.
9. Rossi B, Ferraresi V, Appetecchia ML, Novello M, Zoccali C. Giant cell tumor of bone in a patient with diagnosis of primary hyperparathyroidism: A challenge in differential diagnosis with brown tumor. *Skeletal Radiol.* 2014;43:693-697.
10. Jamal SA, Miller PD. Secondary and tertiary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom.* 2013;16(1):64-68.
11. Misiorowski W, Bilezikian JP. Osteitis Fibrosa Cystica. *JBMR Plus* 2020;4(9):e10403.
12. Vanitcharoenkul E, Singsampun N, Unnanuntana A, Sirinvaravong S. Osteitis fibrosa cystica and pathological fractures - The classic but neglected skeletal manifestation of primary hyperparathyroidism: a case report. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021;22:443.
13. Xie C, Tsakok M, Taylor N, Partington K. Imaging of brown tumours: A pictorial review. *Insights Imaging* 2019;10(1):75.
14. Choi JH, Kim KJ, Lee YJ, Kim SH, Kim SG, Jung KY et al. Primary hyperparathyroidism with extensive brown tumors and multiple fractures in a 20-year-old woman. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2015;30(4):614-619.
15. Hamidi S, Mottard S, Berthiaume MJ, Doyon J, Bégin MJ, Bondaz L. Brown tumor of the iliac crest initially misdiagnosed as a giant cell tumor of the bone. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2020;2020:20-0029.
16. Kearns AE, Thompson GB. Medical and surgical management of hyperparathyroidism. *Mayo Clin Proc.* 2002;77(1):87-91.
17. Eirini K, Nikolaos T, Papadopoulou SK, Georgios G. Bone Density Measurements and Biomarkers in Nutrition: DXA (Dual X-ray Absorptiometry), Osteopenia, and Osteoporosis. In: Patel VB, Preedy VR, editors. *Biomarkers in Nutrition.* Cham: Springer; 2022. p. 1067-1084.
18. Carvalho PRC. *Medicina Ortomolecular: um guia completo sobre os nutrientes e suas propriedades terapêuticas.* 4.ª edição. Rio de Janeiro: Nova Era; 1999.
19. Hall JE. *Guyton & Hall Tratado de Fisiologia Médica.* 13.ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier; 2017. Song L. Calcium and bone metabolism indices. *Adv Clin Chem.* 2017;82:1-46.
20. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007 Jul 19;357(3):266-81.24.
21. Martin LN, Kayath MJ. Abordagem clínico-laboratorial no diagnóstico diferencial de hipercalcemia. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 1999;43:472-479.
22. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol.* 2014;21(3):319-329.
23. Bilezikian JP, Khan AA, Potts Jr JT. Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperthyroidism. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(2):335-339.

24. Silva E, Ferreira R, Lourenço MH, Marques B, Duarte S. Multiple brown tumors secondary to parathyroid carcinoma: A challenging diagnosis. *Cureus* 2022 Nov 21;14(11):e31757.25.
26. Premaor MO, Brondani JE. Nutrição e saúde óssea: a importância do cálcio, fósforo, magnésio e proteínas. *Rev AMRIGS* 2016;60(3):253-263.
27. Bilezikian JP, Brandi ML, Cusano NE et al. Management of hypoparathyroidism: present and future. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(6):2313-2324.
28. Cuppari L. Nutrição nas doenças crônicas não transmissíveis. São Paulo: Manole; 2009. p. 515.
29. REPLENA/NEPRO HP. O papel da Terapia Nutricional na Doença Renal Crônica. Monografia Científica, Abbott, Jan. 2013.
30. Nerbass FB, Morais JG, Santos RG, Krüger TS, Koene TT, Luz Filho HAD. Adesão e conhecimento sobre o tratamento da hiperfosfatemia de pacientes hiperfosfatêmicos em hemodiálise. *Braz J Nephrol.* 2010;32:149-155.
31. Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, et al. Management of hypoparathyroidism: summary statement and guidelines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(6):2273-2283.