



**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**ATINGIMENTO MAXILO-FACIAL NA DOENÇA DE GORHAM-  
STOUT**

Trabalho submetido por  
**Estelle Conty**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

**outubro de 2022**





**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**ATINGIMENTO MAXILO-FACIAL NA DOENÇA DE GORHAM-STOUT**

Trabalho submetido por  
**Estelle Conty**  
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por  
**Professor Doutor Carlos Zagalo**

e coorientado por  
**Dr. Antonio Mano Azul**

**outubro de 2022**



**Dedicatória**

*“Ponha toda a alma nisto”*

Kobayashi Hirokazu Soshu



## **Agradecimento**

Ao Doutor Antonio Mano Azul e ao Professor Doutor Carlos Zagalo, por terem aceitado orientar este trabalho. Agradeço o interesse deles por este tema, pela disponibilidade e pela ajuda. Agradeço também pela rapidez de resposta aos meus pedidos, ao profissionalismo, aos conselhos, a dedicação, e pela paciência desses Professores. Agradeço também por me terem transmitido rigor de trabalho na realização deste projeto.

Ao Professor José Silva Marques que encorajou-me e ajudou-me a ganhar confiança no meu trabalho.

Aos meus pais e o meu irmão, bem como ao resto da minha família, que ao longo de todo o curso, apoiaram-me, encorajaram-me, ajudaram e protegeram. Deram-me toda a confiança deles para seguir o meu sonho e espero que encontrem neste trabalho todos os seus esforços e a minha maior gratidão.

Ao André, que não poderia ter-me acompanhado e apoiado melhor ao longo deste ano.

A Lebranchu Shihandai, Jolly Shihan e Sahut Shihan que me ensinaram a determinação e a concentração necessária para seguir o meu Caminho. Da mesma maneira que « toujours finir une technique qui a été commencé ».

Ao Nadir pelas reflexões filosóficas, pelas histórias divertidas e pelo apoio constante desde os primeiros passos no Asahi dojo.

Aos meus amigos da PACES, de Saint-Rom' e de Grenoble que apoiaram-me nas minhas decisões, motivaram - me para dar o melhor e estiveram sempre disponíveis, apesar da distancia.

Aos meus amigos franceses da faculdade, com os quais passei todos esses anos do curso juntos através da entreajuda; sobretudo com a Juliette, a parceira na clínica, que era impecável.

Aos meus amigos portugueses que tornaram mais fácil a minha integração e que me fizeram sentir em casa nesta região, longe da minha família.

Aos autores que aceitaram a utilização das imagens assim que como pelo entusiasmo que eles me transmitiram sobre este tema.



**Resumo :**

A doença de Gorham-Stout, também conhecida como doença do osso fantasma, é uma patologia que leva à osteólise espontânea e progressiva, que ainda é mal compreendida. Uma das áreas principais é a maxilo-facial, que tem as suas próprias implicações específicas de doença para fazer o diagnóstico de exclusão. O diagnóstico é determinado por aspetos histológicos, radiológicos e clínicos. No entanto, possuir certezas na sua realização é complicado, devido a tratar-se de uma patologia rara e por este motivo, os conhecimentos serem limitados. Assim, existe uma falta de consenso na escolha dos tratamentos, que são múltiplos e com maus resultados. Isto faz da sua gestão um desafio, levando a prognósticos altamente variáveis e muitas vezes desfavoráveis.

**Palavras-chave :** doença de Gorham-Stout, maxilo-facial, doença do osso fantasma, osteólise massiva.



**Abstract :**

Gorham-Stout disease, also known as phantom bone disease, is a condition that leads to spontaneous and progressive osteolysis, which is still not well known. One of these main areas is the maxillofacial sphere, which has its own disease-specific implications for making the diagnosis of exclusion. The diagnosis is determined by histological, radiological and clinical aspects. However, the diagnosis is complicated due to the rarity of this disease and therefore the limited knowledge. Thus there is a lack of consensus in the choice of treatments, which are multiple and whose results are not very conclusive. This makes its management a challenge. And this leads to highly variable but often unfavorable prognosis.

**Key word :** gorham stout disease, maxillofacial, vanishing bone disease, massive osteolysis.



**Résumé :**

La maladie de Gorham-Stout, aussi connue sous le nom de la maladie de l'os fantôme, est une pathologie qui conduit à une ostéolyse spontanée et progressive, et qui reste encore peu connue. Une de ces principales atteintes est la sphère maxillo-faciale qui a des implications propres à l'instar des maladies spécifiques pour réaliser le diagnostic d'exclusion. Le diagnostic est déterminé grâce aux aspects histologiques, radiologiques et cliniques. Cependant, celui-ci est compliqué dû à la rareté de cette pathologie et donc aux connaissances limitées. Ainsi il existe un manque de consensus dans le choix des traitements, qui sont multiples et dont les résultats sont peu probants. Ce qui fait de sa prise en charge un challenge. Et cela conduit à des pronostics très variables mais souvent défavorables.

**Mots-clé :** Maladie de Gorham-Stout, maxillo-faciale, maladie des os fantômes, ostéolyse massive.



## Índices geral:

I. Introdução .....	13
II. Desenvolvimento .....	16
A. Apresentação da doença .....	16
1. Causas prováveis e perspectivas históricas .....	16
2. Faixa etária / sexo / hereditariedade / etnia .....	21
B. Características clínicas .....	21
1. Comportamento clínico .....	22
2. Aspecto radiológico.....	23
a) Ortopantomografia.....	23
b) RM.....	24
c) TAC .....	24
d) Cintigrafia.....	25
e) Linfangiografia .....	26
f) Angiografia.....	26
C. Características histológicas.....	26
1. Biópsia.....	26
2. Serologia.....	28
D. Diagnóstico diferencial.....	29
1. Características de Heffez.....	29
2. Doenças a excluir no diagnóstico diferencial.....	30
a) Displasia óssea fibrosa .....	30
b) Fibroma ossificante .....	30
c) Mieloma múltiplo .....	31
d) Osteomielite.....	31
e) Hiperparatiroidismo com osteólise.....	32
f) Sarcoma de Ewing .....	32
g) Angiossarcoma .....	33
h) Osteossarcoma .....	33
i) Fibrosarcoma.....	34
j) Hemangioma intra ósseo .....	34
k) Linfangioma .....	35
l) Doença de Paget.....	35
m) Síndrome de Hajdu-Cheney.....	36

n)	Histiocitose de células de Langerhans.....	37
o)	Anomalia linfática generalizada: acro-osteólise.....	37
p)	Síndrome de Winchester.....	38
q)	Fibromatose agressiva .....	38
r)	Doenças periodontais.....	39
s)	Atrofia hemifacial.....	39
t)	Síndrome de Papillon-Lefevre .....	40
E.	Tratamentos .....	40
1.	Radioterapia .....	40
2.	Cirurgia.....	41
3.	Fármacos .....	43
a)	Interferon $\alpha$ -2b.....	43
b)	Bevacizumab .....	43
c)	Denosumab .....	44
d)	Bifosfonatos.....	44
e)	Propranolol .....	47
f)	Vitamina D3 .....	48
g)	Calcitonina.....	48
h)	Carbonato de cálcio oral.....	49
i)	Fluoreto de cálcio .....	49
j)	Fluoreto de sódio.....	49
k)	Estrogênios .....	50
l)	Sirolimus .....	50
m)	Esteróides .....	51
n)	Injeção de OK-432.....	51
4.	Estabilização espontânea.....	52
F.	Prognóstico .....	52
III.	Conclusão .....	55
IV.	Bibliografia.....	57

## Índice de Figuras

<i>Figura 1. Radiografia panorâmica mostrando uma grande área de destruição óssea mandibular bilateral com margem pouco clara e defeitos ósseos locais . Imagem retirada de (Liu et al., 2017) .....</i>	<i>23</i>
<i>Figura 2. Radiografia panorâmica revelando uma reabsorção óssea grave do corpo mandibular esquerdo e do ramo. Imagem retirada de (Dong et al., 2013) .....</i>	<i>24</i>
<i>Figura 3 b, c, d. TAC que mostra a destruição do osso alveolar na mandíbula sem margens claras. A destruição foi em forma de favo de mel (seta), associada a dentes flutuantes. Imagens retiradas de (Liu et al., 2017) .....</i>	<i>25</i>
<i>Figura 4 a &amp; b. Imagens tridimensionais de reconstrução CT da região maxilo-facial. Painel superior, vista frontal; painel inferior, vista lateral. Imagens retiradas de (Dong et al., 2013).....</i>	<i>25</i>
<i>Figura 5 a &amp; b. Vasos linfáticos e vasculares dilatados de parede fina dentro do osso lamelar rarefeito Imagens retiradas de (Schneider et al., 2020) .....</i>	<i>27</i>



## **Lista de Abreviaturas**

HIV : Virus da imunodeficiência humana

GSD : Doença de Gorham Stout

PGE2 : prostaglandina E2

IL : interleukina

TNF- $\alpha$  : fator de necrose tumoral

RANKL : *receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*

M-CSF : *macrophage colony-stimulating factor*

PDGF-BB : fator de crescimento derivado de plaquetas BB

VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor*

PTEN : *Phosphatase and TENsin homolog*

VEGFR : *vascular endothelial growth factor receptor*

TGF- $\beta$  : *Transforming growth factor beta*

INF- $\gamma$  : Interferon gamma

TNFRSF11A : *TNF Receptor Superfamily Member 11a*

TREM2 : *triggering receptor expressed on myeloid cells 2*

IRM : *magnetic resonance imaging*

TAC OU TC : *axial computed tomography*

LDH : *Lactate dehydrogenase*

LYVE-1 : *Lymphatic Vessel Endothelial Receptor 1*

GLA : anomalia linfática generalizada

IgM : imunoglobulina M

FGF : *fibroblast growth factor*

ERK : *extracellular signal-regulated kinases*

MAPK : *Mitogen-activated protein kinase*

THS : hormonais de substituição

FKPB-12 : *12-kDa FK506-binding protein*

mTOR : *Target Of Rapamycin*



## **I. Introdução**

O médico dentista é considerado como a primeira linha na detecção das patologias com sinais e/ou sintomas na região oral e perioral. Possui um papel muito importante na despistagem de doenças orais benignas, no cancro oral (Ilhan et al., 2020) ou nas doenças infecciosas com manifestações bucais: por exemplo o HIV, o sarcoma de Kaposi (Moosazadeh et al., 2021), a sífilis (Thums et al., 2021); Pode também diagnosticar patologias raras como a Doença de Gorham Stout (GSD).

A Doença de Gorham Stout ou Síndrome de Gorham Stout (Jindal & Garg, 2017), “osteólise progressiva massiva” ou “doença do osso fantasma” (Takaya et al., 2021) nos artigos científicos é uma doença rara que ainda não é totalmente conhecida. Na literatura científica, há menos de 300 casos relatados. Assim, a detecção e o diagnóstico são muito complicados, pelo que o médico dentista deve conhecer a existência desta síndrome para aumentar a probabilidade de a despistar e distinguir de outras doenças orais.

Uma não-deteção ou ausência de diagnóstico pode ter várias consequências, sendo uma delas a escolha de tratamentos inadequados, que mais tarde, se revelarão ineficazes. Outra é o desaparecimento ósseo, que pode causar complicações importantes em função das estruturas envolvidas. Os maxilares são uma das zonas mais afetadas, juntamente com o fémur e o tronco. Ao nível da região maxilo-facial é mais frequente na mandíbula. Para perceber a gravidade de alguns envolvimentos, podemos ver o exemplo do envolvimento do osso temporal, que pode levar a uma fuga de líquido cerebrospinal (Qu et al., 2018).

O diagnóstico pelo médico dentista é também importante pelo facto de se encontrarem alguns casos em que a GSD mimetiza uma doença oral. Mignogna, em 2005, apresenta um exemplo de semelhança com a doença periodontal. A doença de Gorham-Stout pode ainda aparecer depois de tratamentos dentários como uma extração dentária, tal como relatado por Bocchianlini (2017).

Descreveremos neste trabalho as características desta síndrome, assim como os aspectos clínicos, histológicos, os tratamentos e o prognóstico.





## **II. Desenvolvimento**

### **A. Apresentação da doença**

#### **1. Causas prováveis e perspectivas históricas**

A etiologia ainda não é conhecida, contudo, ao longo dos anos, foram estudadas várias hipóteses. Algumas foram excluídas, devido a estudos de casos e técnicas laboratoriais que permitiram obter mais informações biológicas e histológicas.

Em 1955, as primeiras causas estudadas foram sugeridas por Gorham e Stout. Uma dessas causas: o resultado de uma hiperémia ativa, que poderia causar um distúrbio no equilíbrio entre os osteoclastos e os osteoblastos, provocando uma destruição excessiva do osso em comparação ao novo osso criado (Gorham & Stout, 1955). A hiperémia é definida como um aumento anormal do fluxo e o volume sanguíneo num órgão ou numa parte de um órgão (Brown, 2019). Esses autores também sugeriram que a causa podia ser a consequência de uma força mecânica exercida ou devido a uma mudança ligeira do pH no sítio atingido (Gorham & Stout, 1955). Uma mudança do pH poderá ter efeito nos mecanismos de ativação da reabsorção dos osteoclastos, estes precisam de um meio com um pH ácido, que permita a degradação da matriz óssea, ao nível das lacunas de *Howship*. Como consequência, essas degradações permitem a reabsorção do osso. Um meio ácido induzirá a secreção de prostaglandina E2, ou PGE2, pelos osteoblastos, conhecido como um estimulador da reabsorção óssea, efetuada pelos osteoclastos.

Segundo Al-Jamali et al. (2012), que citou um artigo de Knoch de 1963, foi proposto que um hamartoma silencioso podia ser ativado depois de um traumatismo e assim começar a haver uma reabsorção óssea do local envolvido. Um hamartoma é uma malformação do tecido de um órgão. É composto por células normais que proliferaram e formam um aglomerado, dando assim uma aparência de tumor.

Em 1968, Tilling & Skobowytsh (1959) explicaram que os osteoclastos têm a responsabilidade de realizar a reabsorção óssea. Essa constatação foi emitida depois das observações histológicas realizadas nos seus pacientes. Durante essa época "só alguns autores viram osteoclastos nas imagens histológicas". Esta observação, apoiou uma das duas hipóteses que existia: que "a lesão poderia representar uma infecção ou um dano

tóxico ósseo com necrose e reabsorção dos tecidos ósseos" (Tilling & Skobowytsh, 1959).

Em 1970, Fornasier considerava que "os defeitos vasculares congênitos" faziam parte das possíveis razões da osteólise, que ocorre na GSD. O autor referiu esta constatação após observar "uma proliferação não neoplásica de vasos sanguíneos" (Fornasier, 1970) com reabsorção e remodelação óssea. Esta proliferação é denominada por "hemangiomatose", como foi designada no artigo de Gorham em 1955.

Segundo El-Kouba et al., que citou um artigo de Thompson de 1974, foi proposto que uma aberração primária do tecido vascular presente nos ossos, podia estar relacionada com tecido de granulação e não com o aumento da atividade osteoclástica (El-Kouba et al., 2010).

Em 1977, Heyden propôs que um lento fluxo sanguíneo nas zonas de osteólise pode levar a uma hipóxia local. Esta hipóxia pode influenciar o meio dos tecidos, diminuindo o pH dos tecidos e assim favorecendo a atividade das enzimas hidrolíticas (Heyden et al., 1977).

Em 1983, Young et al. apresentou duas hipóteses para explicar a causa do GSD: a primeira hipótese é que a origem da doença vem do sistema linfático ou do sistema vascular ou dos dois tipos de sistemas ao mesmo tempo. Segundo Young et al., este caso permite explicar a presença das lesões angiomasas previamente constatadas (como lesões arteriais ou venosas) e "reforçar o conceito que a maior parte dos casos na literatura dessa época, foram causados por anomalias linfangiomatosas" (Young et al., 1983). A segunda hipótese apresentada por Young et al. é a possibilidade de haver anomalias no sistema imunitário. Os indícios encontrados sugeriram também que um fio condutor, entre todas estas formas, podia ser uma "desordem endotelial" (Young et al., 1983).

Em 1986, Cannon fez a conjectura que a osteólise era causada por um problema na atividade osteoclástica que se desencadeava por um estímulo local e patológico. Cannon conseguiu criar essa hipótese pois, encontrou nos casos estudados uma grande atividade osteoclástica nas zonas de interação entre o osso e a superfície afetada (Cannon, 1986).

Em 1987, Dickson et al. referiu que observou células endoteliais “peculiares” como um fator “proeminente” e através de um microscópio electrónico convencional de transmissão observou vacúolos de reabsorção, que podiam ser lisossomas, e os capilares perto do osso continham quantidades abundantes de enzimas líticas (Dickson et al., 1987). A hipótese proposta consistia na ação combinada entre o endotélio vascular, os fagócitos mononucleados e os osteoclastos multinucleados, em aumentar a reabsorção óssea no GSD. Alguns osteoblastos anormais foram observados e assim, percebeu-se que estes podiam ter um impacto, também, no desequilíbrio entre a formação e a destruição óssea na doença (Dickson et al., 1987).

Em 1996, Devlin estudou os níveis de interleukina-6, ou IL-6, no soro humano em relação à condição da doença de Gorham-Stout. A IL-6 provoca a formação de osteoclastos assim como a reabsorção óssea feita por estes últimos. O autor pressupõe que a quantidade de IL-6 formada localmente pode ser suficiente para promover a ação de osteoclastos. Neste estudo, Devlin mediu o nível de IL-6, e este era sete vezes mais importante no soro com a doença do que no soro sem esta condição. Foram propostas três hipóteses para explicar o aumento da IL-6: a primeira hipótese consistia nas células dos vasos sanguíneos, em resposta o TNF- $\alpha$  (chamado fator de necrose tumoral) ou a IL-1, iriam produzir a IL-6. Assim, os vasos podem ser considerados como uma fonte de IL-6 no local atingido pelo GSD. A segunda hipótese sobre a fonte de IL-6, resumia-se, em vez de haver uma hipervascularidade, havia uma dilatação na medula óssea e esta seria uma fonte possível de IL-6 (Devlin et al., 1996). Na medula óssea, existem várias células, como os monócitos, os fibroblastos ou os linfócitos, que podem ser fontes potenciais também de IL-6. Na última hipótese, dado que, na doença há um aumento da quantidade e atividade dos osteoclastos, e sabendo que estes produzem a IL-6, assim as mudanças a nível dos osteoclastos no GSD podem ser uma fonte de IL-6 (Devlin et al., 1996).

Em 1998, Koršić encontrou um paciente com o GSD e défices de células C. O autor apresentou a hipótese que a doença de Gorham-Stout era originada por esta falha de células C. Porque as células/linfócitos C produzem a calcitonina, uma hormona que tem como efeito a inibição da reabsorção óssea, porque interage com os osteoclastos (Koršić et al., 1998).

Em 1999, Moller estudou seis casos e constatou que a atividade dos osteoclastos era modificada e a quantidade aumentava. Emitiu a hipótese que a estimulação dos osteoclastos era causada por estímulos parácrinos de hormonas e citocinas; sobretudo por IL-6, IL-11 e Prostaglandinas e2 (PGE2). Foi demonstrado que o aumento de IL-6 tem como consequência aumentar o número de osteoclastos, que vão formar locais de reabsorção (Möller et al., 1999).

Em 2001, Hirayama estudou os fatores que influenciavam os osteoclastos. Como resultado, encontrou que os osteoclastos no GSD não aumentam em quantidade, mas é a atividade deles que aumenta. Por meio do estudo do Hirayama, foi observado que este aumento era causado por fatores humorais como a IL-1, a IL-6 e o TNF- $\alpha$ . Esses três fatores vão influenciar o RANKL e o M-CSF que tem implicações na formação dos osteoclastos, assim podem aumentar a sensibilidade dos precursores dos osteoblastos e promover a inibição da apoptose dos osteoclastos. Neste estudo, com o aumento da sensibilidade foi possível observar lacunas maiores de reabsorção óssea em comparação com as lacunas feitas pelos osteoclastos normais (Hirayama et al., 2001).

Em 2005, Hammer apresentou duas hipóteses: a primeira devia-se ao aumento da quantidade dos vasos linfáticos conduzia ao aumento da atividade osteoclástica e como tal induzia a reabsorção óssea no GSD. A segunda hipótese era que os vasos linfáticos são uma consequência da osteólise. Mas esta , mais tarde, foi excluída por Hammer dado que, no seu estudo, a proliferação dos vasos sanguíneos foi encontrada nos tecidos moles para além do osso afetado (Hammer et al., 2005).

Em 2006, Hagendoorn descreveu que a proliferação dos vasos tem origem no endotélio linfático, associados ao nível de PDGF-BB, ou seja: fator de crescimento derivado de plaquetas BB. O PDGF-BB tem ainda, uma implicação na angiogénese. A conclusão retirada, foi que os vários fatores de crescimento linfáticos podem desencadear a doença de Gorham-Stout, como o PDGF-BB (Hagendoorn et al., 2006).

Em 2007, Bruch-Gerharz apresentou a suposição que a reabsorção óssea era causada por malformações vasculares em vez da angiogénese. Essas malformações podem atingir tanto os vasos sanguíneos como linfáticos, esta última é considerada nas causas prováveis da doença de Gorham-Stout. Outra hipótese formada baseava-se na presença de sangue, esta sugeria que um hemangioma podia ser provocado por biópsia,

pois durante a manipulação, os eritrócitos eram puxados eram espaços linfáticos (Bruch-Gerharz et al., 2007).

Em 2010, Dupond fez a conjectura que o VEGF tem impacto na linfangiogênese, e não só na angiogênese. Assim, essa hipótese ajuda a explicar o aumento e a responsabilidade do fator de crescimento no GSD. E foi confirmado que o VEGF e IL-6, estão em quantidade aumentada no GSD (Dupond et al., 2010).

Em 2012, Hopman descobriu, através de um paciente atingido por o GSD, uma mutação ao nível da PTEN (fosfatase homóloga à tensina), deste modo criou a suposição que esta mutação era uma das primeiras etapas no processo de desenvolvimento do GSD. A PTEN é um gene implicado na regulação do ciclo celular e no controlo tumoral, para evitar, por exemplo, as divisões celulares incontroladas (Hopman et al., 2012).

Em 2014, Dellinger propôs várias hipóteses de forma a explicar os mecanismos da síndrome de Gorham-Stout. O ambiente inflamatório permite exprimir vários fatores, como por exemplo o VEGF, que promove a linfangiogênese. Bem como a diminuição de alguns fatores que regulam o crescimento dos vasos linfáticos, como o VEGFR2, TGF- $\beta$ , IFN- $\gamma$ , que deixa o crescimento destes vasos descontrolados. Os vasos linfáticos são os primeiros afetados e o seu aumento vai exercer uma compressão no osso e deste modo, provocar uma lisa óssea. Ademais as células linfáticas vão secretar alguns fatores que têm influência nos osteoclastos e osteoblastos. Os tecidos atingidos mostram um aumento de células semelhantes aos macrófagos ou pericitos, que parecem ser progenitores dos osteoclastos nesta doença. Parece exprimir VEGF, que vai desencadear a diferenciação das células linfáticas e osteoclásticas e estas células são sensíveis a M-CSF e a RANKL, que induzem também a formação dos osteoclastos (Dellinger et al., 2014).

Em 2017, Wang escreveu duas hipóteses baseadas nas informações já emitidas na literatura: as células dos vasos linfáticos que proliferam no GSD, vão exprimir M-CSF, que faz parte dos fatores de osteoclastogênese. E juntamente com o aumento de VEGF e IL-6, no soro dos pacientes que têm o GSD, o M-CSF e o RANKL vão aumentar a atividade dos osteoclastos. Então a primeira hipótese é que o M-CSF tem um papel chave nos fatores de patogênese do GSD. A segunda hipótese é: as células

endoteliais linfáticas são uma das fontes principais das citocinas osteoclastogênicas (Wang et al., 2017).

Em 2018, Li estudou o genoma, comparando o dos tecidos normais e o das lesões, deste modo ele encontrou uma mutação nos genes TNFRSF11A e TREM; estes são genes que têm um papel nas doenças com lisa óssea, como a osteoporose. Portanto, emitiu a suposição que estes dois genes vão interferir na osteólise que ocorre no GSD (Li et al., 2018).

Em 2021, Homayun-Sepehr estudou uma mutação somática no gene KRAS, em ratos, nos hot spot de mutação (por exemplo p.G12V, isto é, uma substituição do aminoácido glicina na posição 12 com o aminoácido valina). Os resultados mostraram que a mutação poderia estar associada a esta doença e que a hiperatividade do KRAS estimulava a formação de vasos linfáticos no osso. O KRAS foi identificado como um ponto importante na via de sinalização de anomalias vasculares, bem como na oncogênese, que abriria o caminho para novos tratamentos, mas também para novos estudos sobre esta possível causa da doença (Homayun-Sepehr et al., 2021).

## **2. Faixa etária / sexo / hereditariedade / etnia**

Até agora, nenhum esquema de hereditariedade foi encontrado, por isso, a não hereditariedade é um dos 8 critérios que permite ajudar a realizar um diagnóstico (Heffez et al., 1983). Esta síndrome pode atingir todas as faixas etárias, mas havendo uma predileção para os jovens adultos, ao contrário da faixa etária dos idosos (Yeter, 2017). Além disso, a síndrome não afeta nenhum dos sexos mais significativamente (M. Liu et al., 2017; Pedroletti et al., 2010; Yeter, 2017). Todas as etnias podem ser atingidas, não está restringido a qualquer origem (M. Liu et al., 2017).

### **B. Características clínicas**

As características clínicas da doença são importantes conhecer, tanto durante o exame clínico como durante os achados radiológicos, especialmente porque estas características não são exclusivas desta doença.

## **1. Comportamento clínico**

A síndrome de Gorham-Stout pode atingir apenas um osso só, vários ossos adjacentes ou todos os ossos, este atingimento é denominado como monostótico e poliostótico, respetivamente. A propagação da doença é autolimitada. No início a doença é assintomática, mas com o avançar da doença os sintomas vão aparecendo. Os sintomas mais comuns não são específicos da doença, estes podem ser: dor, edema e limitações dos movimentos (Illeez et al., 2018; Lova et al., 2018; Schneider et al., 2020; Stevens et al., 2018; Takaya et al., 2021).

Na observação clínica, ao nível maxilo-facial podem existir deformações ósseas, problemas neurológicos ou fraturas espontâneas que podem ser chamadas de fraturas de fragilidade. As lesões intraorais têm uma aparência bem limitada com um aumento do volume gengival, multilobular. Na observação da cor, a lesão é rosa com zonas mais vermelhas e eritematosas. A palpação não é pulsátil, nem redutível, mas com uma consistência entre o suave e firme que pode sangrar e sem pus ao toque (Lova et al., 2018). Quando existe um envolvimento dos tecidos moles, é frequente encontrar uma atrofia dos tecidos. Mais especificamente ao nível da pele, podem ser observadas “pequenas vesículas ou pápulas da cor da pele, máculas acastanhadas ou placas entre vermelho e escuro do tipo Kaposi” (Kuriyama et al., 2010). Em alguns casos relatados na literatura, em termos maxilo-facial, foram constatados mobilidade, migração ou perda dentária (Lova et al., 2018) assim como problemas ao nível do côndilo, que leve a dificuldade na mastigação, deglutição e apneia do sono (Paley et al., 2005; Qu et al., 2018). Nos casos onde o osso temporal está atingido pode haver presença de zumbidos e uma fuga de líquido cefalorraquídeo (Qu et al., 2018). Se o osso occipital está afetado uma das consequências mais graves pode ser a compressão do tronco cerebral, podendo conduzir à morte do doente (Lova et al., 2018) ou haver envolvimento mandibular suficiente que se estende até às vértebras cervicais e ter sérias repercussões, tais como a transecção da medula espinal (Aggarwal et al., 2010).

## 2. Aspecto radiológico

Os vários exames radiológicos ajudam no diagnóstico e a determinar a extensão da doença.

### a) Ortopantomografia

A ortopantomografia é um exame radiológico muito usado pelo médico dentista. A síndrome de Gorham-Stout é caracterizada, no início, pela perda da lâmina dura e um afinamento do osso cortical. A seguir existe uma radiotransparência ao nível subcortical e intra medular, sem alterar as margens ósseas e aparece como uma "osteoporose fragmentada". Depois evoluirá ao nível cortical que marca o desaparecimento ósseo com um aspecto de “*sucked candy*”, devido ao afinamento do tecido ósseo restante; esse desaparecimento ósseo não tem limites claros (Figura 1 & 2). Ao mesmo tempo, os tecidos moles são envolvidos e o osso em falta modificado em tecido fibroso (Illeez et al., 2018; Kuriyama et al., 2010; Lova et al., 2018; Qu et al., 2018).



Figura 1. Radiografia panorâmica mostrando uma grande área de destruição óssea mandibular bilateral com margem pouco clara e defeitos ósseos locais . Imagem retirada de (M. Liu et al., 2017)



*Figura 2. Radiografia panorâmica revelando uma reabsorção óssea grave do corpo mandibular esquerdo e do ramo. Imagem retirada de (Dong et al., 2013)*

### **b) RM**

A ressonância magnética ou RM permite examinar a forma da reabsorção óssea bem como os tecidos moles, de uma melhor maneira que o TAC (Kuriyama et al., 2010). Esta é usada para delimitar o envolvimento dos tecidos moles para depois determinar as características do futuro tratamento (Dharsono et al., 2014). A RM facilita a observação da formação antigénica tal como a morfologia do desaparecimento ósseo e distinguir as diferentes etapas da doença (El-Kouba et al., 2010; Hammer et al., 2005). Pode ser observada a proliferação de vasos vasculares malformados e dilatados que provém da pele, do tecido adiposo e do tecido conjuntivo (Bruch-Gerharz et al., 2007) e como na ortopantomografia, um afinamento do osso cortical (Stevens et al., 2018).

### **c) TAC**

A tomografia axial computadorizada (TAC ou TC), facilita a avaliação da dimensão da zona reabsorvida (Figura 3 b, c, d & 4 a, b). Também permite confirmar as destruições ósseas, no caso do Mignogna foi possível observar o desaparecimento do osso alveolar da zona fraturada, mostrando o tipo de fratura. Pode ser observada uma atrofia dos tecidos moles (Mignogna et al., 2005). O CT vai permitir verificar a ausência de malignidade e ajudar no planeamento da cirurgia excecional ou reconstrutiva (Kai et al., 2006; Stevens et al., 2018).

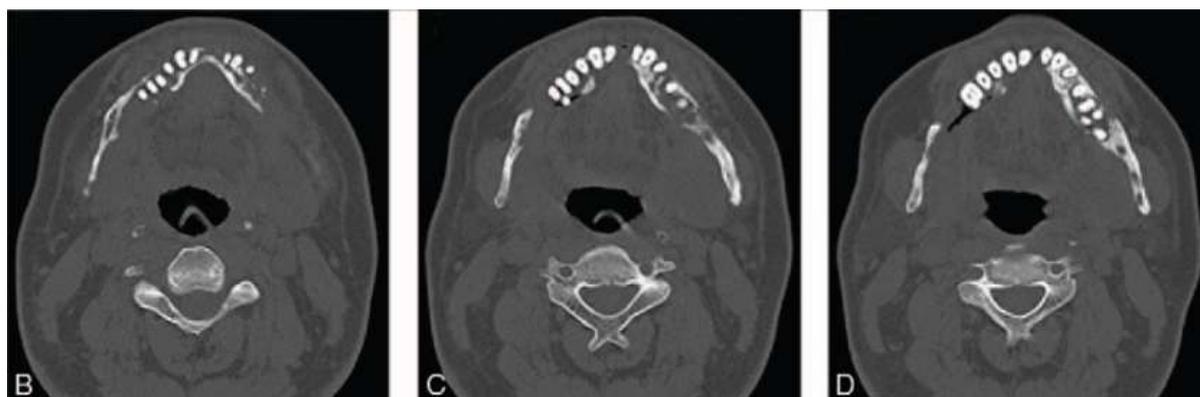


Figura 3 b, c, d. TAC que mostra a destruição do osso alveolar na mandíbula sem margens claras. A destruição foi em forma de favo de mel (seta), associada a dentes flutuantes. Imagens retiradas de (M. Liu et al., 2017)



Figura 4 a & b. Imagens tridimensionais de reconstrução CT da região maxilo-facial. Painel superior, vista frontal; painel inferior, vista lateral. Imagens retiradas de (Dong et al., 2013)

#### d) Cintigrafia

A cintigrafia é realizada com o isótopo  $^{99m}\text{Tc}$ , chamado também difosfonato de metileno (Gaballah et al., 2017), que permite observar várias zonas e ver as delimitações das zonas atingidas pela doença. Permite destacar a ausência de tecidos ósseos, quando há uma diminuição da difusão, e aumento de áreas vascularizadas quando há um aumento da difusão do isótopo (Kuriyama et al., 2010; Y. Liu et al., 2016). A mudança da difusão é comparada às zonas não envolvidas pela doença (El-Kouba et al., 2010; Lova et al., 2018).

### **e) Linfangiografia**

A linfangiografia é usada em casos de paciente com um atingimento das costelas e com quilotórax, contudo não é o caso quando há um atingimento maxilo-facial (Kuriyama et al., 2010). Além disso, devido à presença de tecido fibroso e à origem hemangiomatosa e linfangiomatosa, a sensibilidade deste exame é baixa (Kai et al., 2006).

### **f) Angiografia**

A angiografia é uma técnica que permite a observação dos vasos sanguíneos através da utilização de um agente de contraste. Tal como a linfangiografia, a sensibilidade é baixa pelas mesmas razões. É mais útil quando a embolização é planeada como parte do tratamento. Embora a angiografia seja utilizada para a doença de Gorham-Stout, não é utilizada para as manifestações maxilo-faciais (Kai et al., 2006).

## **C. Características histológicas**

### **1. Biópsia**

Para além das características clínicas, as características histológicas ajudam a identificar a patologia, bem como a compreender os seus mecanismos.

Para determinar estas características, a biópsia é o exame preferido (Kuriyama et al., 2010). As lesões vasculares são detetadas no osso. Estas lesões consistem em vasos sanguíneos hiperplásicos incrustados em tecido fibroso, semelhantes aos hemangiomas (Bruch-Gerharz et al., 2007; Min-Wen et al., 2012). Do mesmo modo, as malformações dos vasos linfáticos mostram cavidades linfáticas e vasos ectásicos, tanto nos ossos como nos tecidos moles (Figura 5 a, b). Nestas lesões, as malformações do sangue e dos vasos linfáticos podem ocorrer juntamente, ou apenas uma das duas é afetada por estas malformações (Dellinger et al., 2014).

Hemangiomas e malformações de vasos também podem ser encontrados em 60% dos casos (Kuriyama et al., 2010). Estes hemangiomas são explicados pela própria biópsia, que causa hemorragia interna das vesículas cutâneas consistindo num fluido claro que ficará vermelho-escuro, dando o aspecto de hemangiomas aos vasos linfáticos (Bruch-Gerharz et al., 2007).

Também são encontrados vasos linfáticos hiperplásicos rodeados por linfócitos que se acumulam e revestem a lâmina própria com células endoteliais (Matsubara et al., 2016). Além disso, estão presentes capilares ou canais sinusoidais compostos de paredes finas feitas de endotélio, que podem ser de origem linfática ou vascular (Holroyd et al., 2000; Li et al., 2018). Sugere-se que os vasos primários afetados seriam os linfáticos e não os vasculares (Dellinger et al., 2014).

Em redor das restantes trabéculas ósseas, nas lacunas de *Howship*, existem numerosos osteoclastos multinucleados. Estes vasos e malformações participam na reabsorção óssea, o que faz desaparecer quase todas as estruturas ósseas, sob o microscópio (Holroyd et al., 2000; Y. Liu et al., 2016).

Finalmente, segundo o sistema de classificação da *International Society for the Study of Vascular Anomalies*, as anomalias linfáticas do GSD podem ser definidas como uma malformação e não como um tumor (Dellinger et al., 2014).

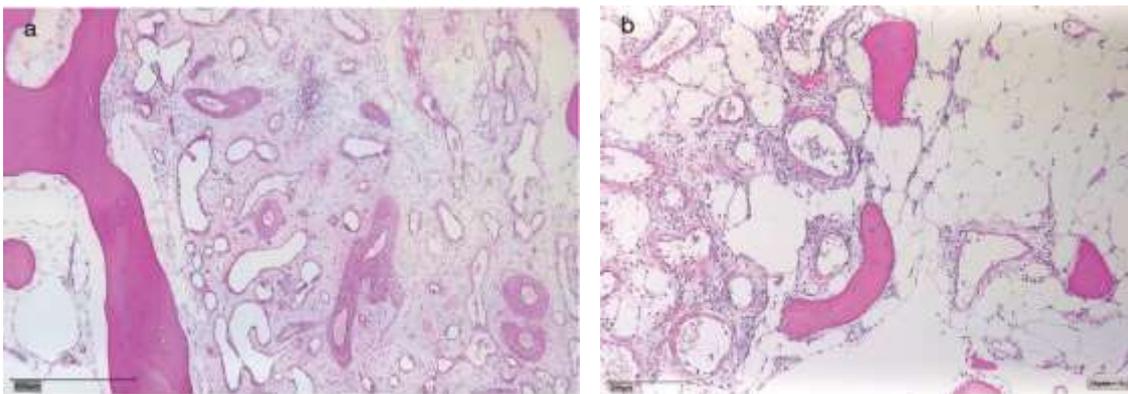


Figure 5 a & b. Vasos linfáticos e vasculares dilatados de parede fina dentro do osso lamelar rarefeito  
Imagens retiradas de (Schneider et al., 2020)

## **2. Serologia**

As informações biológicas ou serológicas são limitadas, mas ajudam a refinar o diagnóstico diferencial. Assim, não há síndrome inflamatória; além disso, os níveis de proteína plasmática e LDH estão normais, tal como o equilíbrio fosfocálcico. É possível, também analisar nos testes sanguíneos que os níveis de cálcio, fósforo, T3 e T4, fosfatase alcalina bem como as hormonas da tiroide e paratiroide. Tudo isto ajuda a remover quaisquer doenças metabólicas (Illeez et al., 2018; Lova et al., 2018; Mignogna et al., 2005). No entanto, no artigo do Mignogna o nível de cálcio, encontrava-se ligeiramente acima dos níveis normais, bem como o nível de fosfatase alcalina quando há uma fratura patológica (Kuriyama et al., 2010; Mignogna et al., 2005). O hemograma completo, a urinálise e os marcadores tumorais (CA 15-3, CA 125, CEA, a-FP) estão também nos níveis normais (Mignogna et al., 2005).

Graças às técnicas de histoquímica, muitos marcadores de células endoteliais linfáticas ajudam a compreender as anomalias dos vasos. Há uma resposta positiva para a presença de CD31 e CD34, sendo duas proteínas que detetam a presença de células endoteliais. Neste caso, no papel de Al-Jamali, é relatado que 90% das amostras testadas foram positivas para a presença de CD31 em células endoteliais. Isto sugere que os vasos presentes são na maioria derivados do endotélio (Al-Jamali et al., 2012; Y. Liu et al., 2016). Assim como D2-40, um anticorpo monoclonal no endotélio linfático que reconhece a proteína transmembrana podoplanina, e LYVE-1, um recetor para o glicosaminoglicano hialuronano, ao examinar as células endoteliais do vaso: detetadas no osso cortical e medular dos pacientes, em contraste com uma pessoa saudável (Dellinger et al., 2014). Além disso, parece que VEGF e VEGFR-3 ou 1 são expressos (Al-Jamali et al., 2012; Kuriyama et al., 2010; Y. Liu et al., 2016). Para ademais, um elevado nível de fator de crescimento derivado de plaquetas BB circula nos doentes, o que tende a sugerir que pode desempenhar um papel na patogénese da doença (Al-Jamali et al., 2012). Já foram observados infiltrados de células T que parecem ser específicos da doença, sugerindo um envolvimento imunológico. Assim como níveis significativos de CD105/endogлина, um marcador endotelial expresso no osso, presente na doença de Gorham-Stout e não nos hemangiomas: isto ajuda no diagnóstico diferencial (Kuriyama et al., 2010).

## **D. Diagnóstico diferencial**

Devido à raridade da doença e a ausência de conhecimento das causas e características específicas, sejam histológicas ou clínicas. Para encontrar o diagnóstico correto, é preciso realizar uma exclusão de outras doenças que podem ter algumas características em comum com a doença de Gorham-Stout. Também é útil utilizar as poucas características específicas conhecidas desta para ajudar a efetuar o diagnóstico. Essas foram listadas por Heffez, em 1983.

### **1. Características de Heffez**

Heffez criou uma lista de 8 características que permite ajudar a realizar o diagnóstico da doença, e são até hoje essências para ajudar no diagnóstico de exclusão:

- Ausência de células atípicas
- Sem atingimento das vísceras
- Padrão radiográfico de osteólise
- Evidência de reabsorção óssea local e progressiva
- Biópsia positiva à presença de tecido angiomatoso
- Resposta osteoblástica mínima ou negativa ou calcificações distróficas
- Lesões não expansivas e não ulcerativas
- Etiologia não hereditária, metabólica, neoplásica, imunológica ou infecciosa.

Para complementar os critérios que Heffez enumerou, Chroma, citado por Kai, acrescentou dois novos critérios:

- Estender para tecidos moles adjacentes
- Desenvolvimento de tecido fibroso (Kai et al., 2006).

## **2. Doenças a excluir no diagnóstico diferencial**

É importante saber que doenças podem ter alguma forma de semelhança com o GSD, de modo a excluir e obter um diagnóstico o mais fiável possível.

### **a) Displasia óssea fibrosa**

A displasia óssea fibrosa é uma doença que provoca anomalias ao nível dos ossos, provocando algumas deformações e deixando o osso atingido mais frágil. A doença pode atingir todos os ossos e o envolvimento pode ser mono ou poliostótico, sendo esta última a mais grave. Todas as etnias e sexos podem ser atingidos, mas o diagnóstico é realizado entre os 8 e 30 anos (Hansen et al., 2017).

A etiologia é genética, há uma modificação da proteína GNAS que irá modificar os ossos e trocar as células fibrosas, por uma mutação de células da linhagem osteoblástica (Wimsatt et al., 2011).

Nas radiografias, podem ser observadas deformações ósseas, como uma arqueação ou um alargamento e lesões líticas largas. Os outros sintomas associados são dores ósseas e o risco de fratura, assim como problemas neurológicos e hormonais quando a região maxilo-facial está atingida (Hansen et al., 2017; Yeter, 2017).

### **b) Fibroma ossificante**

O fibroma ossificante faz parte dos tumores benignos raros, que afetam os maxilares, tanto superior como inferior. As mulheres são as mais atingidas por este tumor, sobretudo entre os 30 e 50 anos. Os principais sintomas são de natureza estética, oclusal ou dentária.

Ao nível histológico, é observado células mesenquimatosas, que pertencem ao ligamento periodontal, tal como células fibroblásticas e depósitos calcificados. O tumor está delimitado por uma cápsula fibrosa.

Ao nível radiográfico, podemos observar zonas radiotransparentes bem delimitadas, que correspondem aos locais de osteólise. Essas zonas podem ser uni ou multiloculares e irão se transformar em zonas radiopacas heterogêneas quando o tumor

maturar. Em função dos casos, as raízes dos dentes podem ser reabsorvidas com desaparecimento da lâmina dura dos dentes adjacentes (Nilesh et al., 2020).

### **c) Mieloma múltiplo**

O mieloma múltiplo faz parte das doenças malignas, e exatamente 10% das doenças hemolíticas malignas. Esta doença atinge, por norma, mais os homens que as mulheres, e atinge a faixa etária dos 65 a 70 anos. A doença é caracterizada por anemia e hipercalcemia (Illeez et al., 2018; Vincent Rajkumar, 2019).

Ao nível radiológico, pode ser observado lesões como na doença de GSD. O diagnóstico diferencial é realizado através de uma biópsia (Illeez et al., 2018; Vincent Rajkumar, 2019).

Ao nível histológico, o mieloma múltiplo caracteriza-se por uma acumulação de plasmócitos na medula óssea, estas vão produzir citocinas, como as IL-6. Essa produção permite às células do mieloma continuar a crescer e a limitar a apoptose dessas células. As células do mieloma múltiplo apresentam um citoplasma basófilo e um núcleo descentralizado (Illeez et al., 2018; Vincent Rajkumar, 2019).

### **d) Osteomielite**

A osteomielite é uma inflamação progressiva do osso e da medula óssea, a nível maxilo-facial é muito comum encontrar o envolvimento do osso alveolar. Os sintomas encontrados dependem da categoria a que pertencem, os mais observados são: dor, pus, fístula e sequestração óssea (Julien Saint Amand et al., 2017; Mignogna et al., 2005).

Ao nível radiográfico, na maior parte das vezes, pode aparecer um osso esclerótico, mas também pode existir osso hipertrofiado. No estudo, foram encontrados vários casos de reação periodontal frequentemente associada a uma osteólise (Julien Saint Amand et al., 2017).

Ao nível histológico, os casos estudados relatados por Julien Saint Amand permitem observar pseudoartrose, sinais de inflamação, assim como fibrosa óssea e plasmócitos (Julien Saint Amand et al., 2017).

#### **e) Hiperparatiroidismo com osteólise**

O hiperparatiroidismo é causado por um aumento das secreções das hormonas da paratiroide. Uma grande parte dos sintomas associados estão ligados ao aumento do nível de cálcio, um exemplo destes sintomas são vômitos, perda de peso ou sede. O hiperparatiroidismo é mais prevalente no sexo feminino e nos indivíduos com mais de 50 anos.

Esta doença tem semelhanças com a doença de Gorham-Stout: pode existir uma dor óssea, aqui é sobretudo nas vértebras, nas tíbias e nas articulações. Mesmo sendo raro pode existir mobilidade dentária e má oclusão. A má oclusão aparece depois de um espaçamento dos dentes acompanhado por um afastamento súbito que pode ser um dos primeiros sintomas do hiperparatiroidismo.

Ao nível radiográfico, geralmente nos maxilares, existe radiotransparência ou pode também ser encontrada uma desmineralização difusa, também chamada osteíte fibrosa cística. Estas entidades revelam a presença de células de grande tamanho que parecem ser osteoclastos a reabsorver a matriz óssea enquanto um estroma fibrovascular suplanta o osso mineralizado (Aggarwal et al., 2010).

#### **f) Sarcoma de Ewing**

O sarcoma de Ewing é um tumor maligno óssea; quando a cabeça é afetada, o osso o mais atingido é a mandíbula (Schuland et al., 2020). Na grande maioria dos casos, a dor e o edema são os principais sinais clínicos (Rattana-Arpha et al., 2017).

Ao nível radiológico, é observado uma grande destruição óssea e também lesões tecidulares sem contornos definidos. Ao nível da cabeça e do pescoço, e especialmente da mandíbula, é comum encontrar uma osteólise em forma de “raio de sol” (Rattana-Arpha et al., 2017; Schuland et al., 2020).

Ao nível histológico, existe uma proliferação homogênea de pequenas células arredondadas. Estas têm os núcleos arredondados com um citoplasma ínfimo e as paredes celulares pouco definidas (Rattana-Arpha et al., 2017; Schuland et al., 2020).

#### **g) Angiossarcoma**

O angiossarcoma é um tumor de origem linfática ou vascular, é um tumor maligno e agressivo composto por células endoteliais. Quando os angiossarcomas são intraorais, surgem como uma massa nodular arredondada ou ovoide, com uma cor azulada. A parte sobrejacente tem tendência a estar ulcerada, se não intacta, com propensão a hemorragia espontânea. A sintomatologia dolorosa é comum (Gaballah et al., 2017).

Ao nível histológico, são observadas várias anastomoses vasculares, com "áreas hemorrágicas ou necróticas solidas". O angiossarcoma provém das células endoteliais vasculares que têm atípicas. Essas células vão criar "nódulos, massas sólidas ou vasos poucos organizados" com formação de lumens vasculares. Os vasos neoplásicos têm um endotélio anormal com um grande núcleo e vão crescer ao longo dos vasos e dos espaços, cavernosos ou sinusoidais, já presentes (Gaballah et al., 2017).

#### **h) Osteossarcoma**

O osteossarcoma faz parte das neoplasias malignas. Um osteossarcoma é derivado das células estaminais mesenquimatosas ou das células precoces desta linhagem celular (Aggarwal et al., 2010).

A idade média para o desenvolvimento dos osteossarcomas é aos 37 anos, no entanto casos de osteossarcoma dos maxilares podem aparecer durante a adolescência ou no início da idade adulta. Os osteossarcomas têm uma prevalência igual entre o sexo masculino e feminino. A frequência do osteossarcoma mandibular é superior à frequência daqueles que são maxilares e o desenvolvimento está muito associado a um histórico de traumatismos (Aggarwal et al., 2010).

Ao nível radiográfico, « os osteossarcomas apresentam um aspecto de raio de sol » (Aggarwal et al., 2010). O osteossarcomas podem ser detetados numa radiografia, por uma “radiopacidade, espessamento do ligamento periodontal, mobilidade dentária ou dor” ou “pode apresentar uma expansão óssea” (Aggarwal et al., 2010).

### **i) Fibrossarcoma**

Os fibrossarcomas são descritas como uma “massa fibrosa indolor que destrói o osso e resultará na mobilidade dentária, caso os fibrossarcomas se localizem no osso alveolar” (Aggarwal et al., 2010), cujo a frequência de desenvolvimento na região oral e maxilo-facial é raro. Os fibrossarcomas podem aparecer em todas as faixas etárias, mas a incidência para as regiões maxilo-facial e orais acontece mais na faixa etária dos 20 e 30 anos. Os fibrossarcomas presentes nessas regiões são geralmente derivados do “osso, do periosteio ou do fásia muscular que provém da faringe, do palato, dos lábios ou do periosteio maxilar ou mandibular” (Aggarwal et al., 2010).

Ao nível radiográfico, são tumores invasivos dos tecidos moles e “lesões tecidulares líticas com destruição do osso cortical” sem contornos definidos (Aggarwal et al., 2010; Schulland et al., 2020).

Ao nível histológico, é observado “uma população celular homogénea de células fusiformes”; esta organização “num padrão de espinha de arenque que produz o colagénio” (Schulland et al., 2020).

### **j) Hemangioma intra ósseo**

O hemangioma intraósseo é um hamartoma vascular encontrado nos ossos, cuja zonas mais afetadas do corpo humano são as vértebras e o crânio. Esta patologia não é neoplásica, o seu desenvolvimento é lento e assintomático. É possível sentir uma massa à palpação e um inchaço, pode ainda ocorrer uma fratura patológica.

Ao nível radiográfico, áreas líticas radiológicas, irregulares ou com rodas de fala ou favo de mel são observadas no raio X. Numa tomografia computadorizada, observa-

se um espessamento da trabécula, dando um aspecto de bolinha nas imagens axiais. Nas imagens coronais e sagitais, pode ser visto um “sinal de bombazina”.

Ao nível histológico, existem quatro tipos histológicos, mas todos eles têm em comum a presença de tecido vascular hamartomatoso que envolve as trabéculas ósseas. Também é possível observar tecido fibroso, músculo liso ou tecido adiposo (Gaillard & Knipe, 2022; Kuriyama et al., 2010).

### **k) Linfangioma**

O linfangioma é uma malformação benigna dos vasos linfáticos, que ocorre ao nível da pele e das mucosas. É uma malformação rara e pode ser categorizada em função do tamanho e da profundidade, como congênita ou adquirida (Kuriyama et al., 2010; Miceli & Stewart, 2021).

Ao nível histológico, os linfangiomas superficiais são compostos de redes linfáticas com grandes fossas, a nível subcutâneo. Estas redes comunicam com canais linfáticos cutâneos, dilatados e recobertos de células endoteliais. Pode existir uma inflamação ligeira a moderada. Não é observado anomalias vasculares (Miceli & Stewart, 2021).

Os linfangiomas cavernosos ou císticos têm uma camada de células endoteliais com fibroblastos e colágeno, podendo incluir alguns linfócitos. Esta camada reveste espaços vasculares grandes e irregulares (Miceli & Stewart, 2021).

### **l) Doença de Paget**

A doença de Paget é uma doença de remodelação óssea, que modifica os ossos afetados do ponto de vista da forma, do tamanho e acompanhado por problemas vasculares, articulares e esqueléticos. Todos os ossos podem ser afetados, mas é geralmente monolítico, ou seja, só um osso é afetado. A progressão é lenta e a maioria dos doentes não têm sintomas (Appelman-Dijkstra & Papapoulos, 2018; Hansen et al., 2017).

Ao nível radiológico, as lesões são observadas com uma "aparência esclerótica e lítica", havendo uma predominância de lesões escleróticas no estado final da doença. Os ossos atingidos pela reabsorção vão ser deformados e alargados, assim a cortical será mais espessa e densa (Appelman-Dijkstra & Papapoulos, 2018). A reabsorção óssea massiva que acontece no GSD é parecida à aquela da doença de Paget (Devlin et al., 1996).

Ao nível histológico, é presente um número de osteoclastos, muitos ativos, na fase de reabsorção. Na fase com os osteoblastos, o osso perde a organização lamelar e são observados os osteoblastos a formar osteoides ao redor das trabéculas. Além disso, a medula óssea é transformada num tecido conjuntivo fibroso que está altamente vascular (Appelman-Dijkstra & Papapoulos, 2018). Na doença de Paget é de notar que a IL-6 está implicado; isto foi observado no estudo do Devlin nas amostras de plasma da medula óssea (Devlin et al., 1996). Do mesmo modo, um aumento da alcalina fosfatase é constatado, bem como em vários casos na síndrome de Gorham-Stout (Illeez et al., 2018; Mignogna et al., 2005).

#### **m) Síndrome de Hajdu-Cheney**

A síndrome de Hajdu-Cheney é uma doença rara de origem genética autossômica. Esta doença tem algumas apresentações como: uma grande osteoporose, fraturas, atipias dentárias ou craniofaciais. É comum encontrar dimorfismos faciais tais como micrognatia ou achatamento da face média (Canalis & Zanotti, 2014; Hansen et al., 2017).

Ao nível radiográfico, podemos observar suturas abertas, alongamento da sela turca e a ausência dos seios frontais. Pode encontrar-se osteólise nas mãos, nos pés e na coluna vertebral, podendo existir fraturas também. Outro aspecto radiográfico visível é um achatamento anormal da base do crânio (Canalis & Zanotti, 2014).

As atipias dentárias frequentes são por exemplo: as fendas palatinas, anomalias eruptivas dos dentes, perda precoce de dentes (Canalis & Zanotti, 2014, 2016).

#### **n) Histiocitose de células de Langerhans**

A histiocitose das células de Langerhans faz parte das neoplasias com proliferação das células do sistema imunitário. “As lesões ósseas atingem principalmente crianças, adolescentes e os jovens adultos”. Habitualmente não existe sintomatologia significativa para além de «ligeira dor óssea e mobilidade dentária» (Aggarwal et al., 2010). Quando o atingimento é unifocal, a doença é denominada por “granulomatose eosinofílica” (Illeez et al., 2018; Schuland et al., 2020).

Ao nível radiológico, existe uma lise óssea. Ao nível da mandíbula e da maxila, as lesões têm frequentemente uma perda óssea alveolar, juntamente com mobilidade dentária que pode originar uma imagem de «dente flutuante» (Aggarwal et al., 2010; Schuland et al., 2020).

Ao nível histológico, é observada uma lesão granulomatosa composta por «células dendríticas lesionadas» e células inflamatórias: como os macrófagos, os linfócitos, os polinucleares eosinófilos, e também células gigantes multinucleadas. Estas últimas células são responsáveis pela lise óssea, porque têm atividade “osteoclástica-like” (Schuland et al., 2020).

#### **o) Anomalia linfática generalizada: acro-osteólise**

A anomalia linfática generalizada ou GLA, é uma doença com malformação e proliferação dos vasos linfáticos dilatados, pode ser difusa ou multicêntrica. Os grupos atingidos são crianças ou jovens adultos, mas pode também estar presente desde o nascimento. As vísceras, os tecidos superficiais e a pele são bastante implicados no GLA, além disso é regular ter envolvimento dos ossos (Kato et al., 2016; Ozeki & Fukao, 2019). Quando envolve os ossos é possível que aconteçam fraturas patológicas e dor óssea (Lala et al., 2013).

Ao nível radiográfico, é observado sítios líticos na cavidade medular, sem destruição do osso cortical, que permite distinguir o GLA do GSD, em que é observado uma lisa progressiva ao nível do osso cortical (Lala et al., 2013; Ozeki & Fukao, 2019).

Ao nível histológico, os vasos linfáticos atípicos provêm das células endoteliais (Lala et al., 2013). No soro dos pacientes atingidos pelo GLA, o nível de angiopoietina-1 e angiopoietina-2 está mais elevado do que no soro controle (Ozeki & Fukao, 2019).

#### **p) Síndrome de Winchester**

A síndrome de Winchester é uma doença genética autossômica recessiva, que causa osteoporose, problemas na córnea, lesões da pele e sobretudo osteólise progressiva carpo-társal. O taurodontismo é comum nesta síndrome (El-Kouba et al., 2010; Hansen et al., 2017).

Ao nível radiográfico, pode ser observado "reabsorção óssea com degeneração cística" com uma osteoporose generalizada nos ossos longos. Pode ter como consequência fraturas, anquilose das articulações dos pés ou desaparecimento das cabeças dos ossos femorais (Matthiesen et al., 2001).

Ao nível histológico, existe uma hiperplasia fibroblástica com colágeno com atipia, em pacotes. Os fibroblastos contêm um elevado nível intracelular de ácido urónico; em alguns pacientes, a quantidade de imunoglobulina M (IgM) está ligeiramente aumentada (Matthiesen et al., 2001).

#### **q) Fibromatose agressiva**

A fibromatose agressiva é um tumor benigno e raro, sem probabilidade de metástase (Geramizadeh & Jalali, 2017). Esta condição afeta os tecidos moles, assim como os ossos, a maioria das zonas são abdominais, mas quando não é o caso, as localizações são a parótida, a faringe e a fossa tonsilar (Gulati et al., 2015).

Ao nível da cabeça e do pescoço, é observado uma invasão do periósteo e uma erosão do tecido ósseo, que tem como consequência colocar em risco as funções fundamentais das estruturas atingidas (Geramizadeh & Jalali, 2017).

Ao nível histológico, os tumores fibromatosos são considerados como um neoplasmo fibroso e benigno; o tumor é infiltrativo e agressivo localmente. Podemos

observar um crescimento excessivo dos fibroblastos maduros com muito colágeno (Abdelkader et al., 2001; Geramizadeh & Jalali, 2017).

#### **r) Doenças periodontais**

Segundo o Kumar, em 2019, as doenças periodontais incluem todas as condições que afetam o periodonto: desde a gengivite até as infecções virais ou tumores. Estas doenças podem ter como origem um só organismo ou várias bactérias ligadas ao sistema imunitário do hospedeiro (Kumar, 2019). Os microrganismos mais comuns são: *Porphyromonas Gingivalis*, *Tannerella Forsythensis* e *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans*.

Ao nível radiográfico, o status radiográfico permite ajudar no diagnóstico das doenças periodontais, o status permite identificar o grau de perda óssea, a perda do tecido conjuntivo e do osso alveolar e identificar as radiotransparentes periapicais. As doenças periodontais não progridem todas da mesma maneira ou duração, apesar de ter as mesmas condições localmente (Kumar, 2019). No artigo de Mignogna, os aspectos radiográficos eram muito parecidos à doença periodontal que conduziu a um diagnóstico incorreto da doença de Gorham-Stout (Mignogna et al., 2005).

#### **s) Atrofia hemifacial**

A atrofia hemifacial é caracterizada por uma atrofia unilateral da face, afetando os tecidos moles e a pele, assim como os músculos, cartilagens e as estruturas ósseas. É uma doença adquirida rara. Na pele é possível encontrar uma cicatriz linear que delimita a pele normal e anormal também chamada “ en coup de sabre ” (Lova et al., 2018; Qu et al., 2018).

Ao nível radiológico, os dentes presentes do lado afetado apresentam uma falha de desenvolvimento das raízes e conseqüentemente um atraso na erupção dentária, o que não existe na doença de GSD (Lova et al., 2018).

Ao nível histológico, foi constatado uma atrofia da epiderme, derme e dos tecidos subcutâneos; mais uma característica é a ausência de tecido adiposo e a presença

de um infiltrado na derme, composto por linfócitos e monócitos. Outra observação são as alterações degenerativas no endotélio vascular (Qu et al., 2018)

#### **t) Síndrome de Papillon-Lefevre**

A síndrome de Papillon-Lefevre é uma doença genética, autossômica recessiva, esta está associado a uma periodontite ativa e juvenil. Os pacientes afetados por esta síndrome desenvolvem, perto dos 2-4 anos, uma grande inflamação ao nível periodontal associado a uma perda óssea e uma mobilidade dentária. A pele das mãos e dos pés está atingida por hiperqueratose (Aggarwal et al., 2010).

Ao nível do osso, a periodontite provoca a perda óssea alveolar desde a erupção do segundo pré-molar, que tem como consequência a perda de quase todos os dentes decíduos entre os 4-5 anos. Ao longo da adolescência, a perda alveolar continua com a perda dos dentes definitivos. Por esta razão, a mandíbula fica atrofiada (Aggarwal et al., 2010).

### **E. Tratamentos**

Desde a descoberta desta doença, muitos tipos de tratamento têm sido utilizados, com resultados muito variáveis. Assim não existe consenso na escolha do melhor tratamento para esta doença.

#### **1. Radioterapia**

Os tratamentos de radioterapia permitem fragmentar o ADN das células e provocar uma modificação funcional ou estrutural das células alvo, deste modo causar a sua morte. Os raios usados são os raios X ou os fótons. A radioterapia tem bons resultados nas células endoteliais devido à sua radiosensibilidade natural. Este tratamento afeta a proliferação destas células e consequentemente reduz a progressão da reabsorção óssea (Illeez et al., 2018; Sun et al., 2011; Yerganyan et al., 2015). A radioterapia é usada desde 1953, como relatado por Heffez.

Uma das indicações principais da radioterapia é quando as cirurgias, seja excisão ou reconstrução, não são possíveis ou quando é muito complicado devido à localização da lesão maxilo-facial. A radioterapia é considerada como um tratamento conservador, como os fármacos (Takaya et al., 2021; Yerganyan et al., 2015). No entanto, a radioterapia pode estar combinada a uma cirurgia, por exemplo quando não é possível remover a lesão numa só peça (Li et al., 2018; Yerganyan et al., 2015).

Para efetuar as radiações, foram testados duas doses diferentes: baixa dose (inferior a 36 Gy) e dose moderada (entre 40 e 45 Gy, 1.8 – 2 por secções) (Heyd et al., 2011; Hu et al., 2013; Illeez et al., 2018; Lova et al., 2018; Yerganyan et al., 2015). Os resultados reportados na literatura descreveram uma estabilização ou uma melhoria das lesões líticas, a longo prazo (Li et al., 2018; Qu et al., 2018; Takaya et al., 2021), em cerca de 80% dos casos (Heyd et al., 2011; Hu et al., 2013; Yerganyan et al., 2015). Uma dose de radiação entre 36 e 45 Gy, em 2Gy por secções, parece a quantidade de radiação para obter uma melhor taxa de sucesso na prevenção da progressão das lesões, com poucos efeitos adversos (Heyd et al., 2011; Qu et al., 2018). A radioterapia foi, também, associada a bifosfonatos, tendo estes casos conseguido estabilizar a progressão da doença (Gulati et al., 2015; Li et al., 2018). Contudo, nem todas as lesões submetidas a radioterapia tiveram bons resultados. Uma hipótese para essas falhas é a dose inadequada de radiação emitida (Heyd et al., 2011).

Mesmo com bons resultado, a radioterapia tem vários efeitos adversos, alguns mais graves que outros. Por exemplo nas crianças submetidos a radioterapia, existe a possibilidade de desenvolvimento ou transformação maligna induzido por radiação, por essa razão a indicação de radioterapia para as crianças deve ser crucial (Gulati et al., 2015; Hu et al., 2013; Qu et al., 2018; Sun et al., 2011). Pode existir também uma atrofia dos tecidos moles ou uma hiperpigmentação, mais especificamente ao nível maxilo-facial (Gulati et al., 2015); ou uma osteorradionecrose dos ossos da face, especialmente da mandíbula (Gulati et al., 2015; Qu et al., 2018; Sun et al., 2011).

## **2. Cirurgia**

Quando a zona afetada pela osteólise é operável existem várias opções cirúrgicas como a ressecção, a reconstrução com ou sem enxerto e a distração óssea. Uma das

vantagens da cirurgia para o GSD é uma boa recuperação, no entanto o uso da cirurgia é limitado em função do local envolvido. Nesses casos os outros tratamentos são mais adaptados (M. Liu et al., 2017)

Uma das cirurgias é a ressecção, que consiste na excisão de uma parte do osso. Já foi várias vezes relatada na literatura e um dos autores sugere que a “ressecção local do osso afetado parece ser o tratamento de escolha quando é aplicável” (Scheller et al., 2014). O tamanho da ressecção muda em função do sítio e da largura dos ossos atingidos, por exemplo quando um osso está completamente atingido, a ressecção é uma boa opção. Ao contrário, quando a zona envolvida é muito limitada uma ressecção marginal é suficiente, bem como uma curetagem (Gulati et al., 2015).

Outra técnica cirúrgica usada é a distração óssea. Esta técnica consiste no alongamento do osso por meio de aparelhos fixos no osso, chamado distratores. A distração óssea faz parte das técnicas de reconstrução cirúrgica. As distrações efetuadas nos doentes atingidos pelo GSD foram reportadas como eficazes depois de outros tratamentos ou depois da entrada da doença na fase de estabilização (M. Liu et al., 2017).

Para iniciar qualquer cirurgia de reconstrução na doença de Gorham-Stout, é fundamental esperar pela fase de quiescência, caso contrário os retalhos ou enxertos vão ser reabsorvidos pela doença. Deste modo, para confirmar que a doença está na fase de latência, várias radiografias devem ser efetuadas (Gulati et al., 2015; Scheller et al., 2014).

Nos enxertos, é possível usar enxertos artificiais, são muito usados e não obtiveram resultados muito variáveis (Pedroletti et al., 2010); ou os autoenxertos. Os autoenxertos podem ser divididos em duas categorias: os vascularizados e os não vascularizados. Os enxertos vascularizados são amplamente usados para reconstruir mandíbulas. Nas consultas de *follow-up*, foi verificado resultados satisfatórios. No entanto, os enxertos não vascularizados tiveram resultados variáveis. O osso de origem mais comum no GSD para os autoenxertos é a fíbula (M. Liu et al., 2017; Paley et al., 2005). Para melhorar os resultados, várias cirurgias podem ser efetuadas e as próteses podem ser implantadas para melhorar as funções respiratórias ou mastigatórias (Paley et al., 2005).

### 3. Fármacos

#### a) Interferon $\alpha$ -2b

O interferon  $\alpha$ -2b é secretado em resposta a uma infecção do tipo viral e/ou a um indutor sintético ou biológico. Este fármaco faz parte da imunoterapia. As moléculas irão fixar-se ao nível dos recetores específicos da membrana celular. Assim, esta ligação permitirá desencadear uma sequência de reações intracelulares e, em consequência, a indução de algumas enzimas (Vidal, 2019).

Estas consequências podem ser uma atividade imunomodulatória, como no caso dos macrófagos em que há um aumento da atividade fagocitária ou dos linfócitos, com um aumento específico da citotoxicidade. Também, pode conferir uma inibição das replicações virais nas células infetadas ou uma supressão da proliferação celular (Vidal, 2019).

De facto, o interferon  $\alpha$ -2b tem um efeito antiproliferativo ao nível das células humanas ou nos heteroenxertos de células tumorais humanas nos animais (Vidal, 2019), que pode ter benefícios como a cura desta síndrome. No artigo de Takahashi, o interferão  $\alpha$  foi administrado numa dose de 1.500.000 unidades por dia, subcutaneamente, durante 2 meses. Foi gradualmente reduzido para 1.500.000 unidades por semana e terminou após 14 meses (Takahashi et al., 2005).

#### b) Bevacizumab

O bevacizumab é uma substância incorporada nos fármacos, como é o caso dos anticorpos monoclonais anti-VEGF. O VEGF, ou seja, *Vascular Endothelial Growth Factor*, significa “fator de crescimento endotelial vascular”. É um fator-chave na regulação da vasculogénese e da angiogénese (Vidal, 2019).

Os anticorpos anti-VEGF irão ligar-se ao VEGF, o que provocará uma inibição da ligação entre o VEGF e os seus recetores: o VEGFR-1 e VEGFR-2 na superfície das células endoteliais. Assim, esta inibição impede a atividade do VEGF e terá como consequência uma regressão dos vasos tumorais e o impedimento da formação de novos vasos, com a finalidade de parar o crescimento tumoral (Dellinger et al., 2014; Ministère des Solidarités et de la santé, 2018; Vidal, 2019).

Segundo Grunewald, dado que o VEGF tem um papel no desenvolvimento da síndrome de Gorham-Stout, a propriedade antiangiogénica é a razão pela qual este fármaco terá sido escolhido para tratar pacientes. Os autores apresentaram o primeiro caso bem sucedido com o uso de bevacizumab numa criança de 2.5 anos, com uma dose de Avastin 10 mg/kg uma vez por mês por via intravenosa (Grunewald et al., 2010). Não está descrito o tempo de administração na literatura.

No entanto, já foram relatados casos de osteonecrose da mandíbula em pacientes tratados por Avastin e bifosfonatos por via intravenosa, em simultâneo, ou que já tomaram anteriormente. Deve haver um cuidado especial em relação aos tratamentos dentários (Ministère des Solidarités et de la santé, 2018).

### **c) Denosumab**

O fármaco denosumab é um anticorpo monoclonal; faz parte dos fármacos inibidores do ligante RANK (e RANKL). O RANKL significa ligante do recetor ativador do fator nuclear kappa-B, e interage no metabolismo ósseo por ligação ao recetor RANK situados nos osteoclastos imaturos, e assim permite a diferenciação em osteoclastos maduros. O papel do denosumab é impedir essa ligação e assim diminuir a diferenciação dos osteoclastos, e como resultado diminuir a reabsorção óssea que acontece no GSD (Vidal, 2019).

Liu, em 2017, prescreveu 60 mg de denosumab com uma administração subcutânea, 1 vez por mês durante 6 meses, com este objetivo e observou que diminuía a reabsorção mandibular. Posteriormente, uma vez confirmada a estabilização da reabsorção óssea, foi possível continuar os tratamentos com uma fase de ressecção e reconstrução mandibular com um enxerto de osso vascularizado (M. Liu et al., 2017).

### **d) Bifosfonatos**

Os bifosfonatos são fármacos que atuam na estrutura e na mineralização do osso para reduzir a osteólise e o risco de fratura. Existem várias moléculas que fazem parte deste grupo farmacêutico, a seguir alguns exemplos das moléculas mais utilizadas no GSD.

- Ácido zoledrónico :

O ácido zoledrónico tem propriedades anti tumorais e inibidoras da reabsorção óssea. Por estas razões, é usado nos casos de hipercalemia maligna, de osteoporose, a doença de Paget e quando há complicações ao nível ósseo nos doentes, devido a patologias malignas (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2019; Cramer et al., 2016; Illeez et al., 2018; Mao et al., 2018; Vidal, 2019).

O ácido zoledrónico é muito usado nos doentes afetados pelo GSD, em associação com vários fármacos, como a radioterapia (Y. Liu et al., 2016), o sirolimus, o interferon  $\alpha$ -2b (Cramer et al., 2016) e a vitamina D (Illeez et al., 2018; Mao et al., 2018). Em alguns casos, foi administrada uma única dose intravenosa de ácido zoledrónico, numa quantidade de 5 mg ou, noutros casos, 4 mg uma vez por mês durante um ano (Illeez et al., 2018; Y. Liu et al., 2016). Com a associação do interferon  $\alpha$ -2b, o tratamento não funcionou, ao contrário das outras associações apresentadas na literatura.

- Ácido alendrónico:

O ácido alendrónico é um amino bifosfonato, bifosfonato de terceira geração e nos estudos para perceber como este atua: localiza-se nos locais de reabsorção óssea e inibe a atividade dos osteoclastos. Esta propriedade permite a formação de novo osso, dado que ao diminuir a reabsorção, a formação também diminui, porque os dois estão estritamente unidos, no entanto diminui pouco permitindo a remodelação óssea e assim o ganho de osso (Vidal, 2019).

O ácido alendrónico é usado para em doentes com osteoporose pós menopausa e para reduzir o risco de fraturas da anca e vértebras. Para a osteoporose, pode ser prescrito em associação, ou não a vitamina D com o ácido alendrónico (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2018; Qu et al., 2018). Nos casos de GSD, foi prescrito o ácido alendrónico, 70 mg/semana e nas consultas de seguimento foi observado uma interrupção da reabsorção óssea em todos os pacientes (Qu et al., 2018).

- Ácido pamidrónico:

O ácido pamidrónico impede a diferenciação dos precursores nos osteoclastos, e assim haverá uma diminuição da reabsorção óssea. Acontece, também uma diminuição da hidroxiprolinúria, da calciúria, da fosfatúria e da fosfatemia: normalizando o nível de calcemia.

Este bifosfonato é utilizado nos casos de cancros da mama, na doença de Paget, nos mielomas (estádio III), das hipercalemias malignas e as osteólises malignas (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2019; Illeez et al., 2018; Y. Liu et al., 2016; Vidal, 2019).

Para tratar o GSD, o ácido pamidrónico foi prescrito com cálcio, vitamina D, ressecção cirúrgica ou em associação com radioterapia. Nos casos em que é combinado com a ressecção, a dose prescrita era de 10 mg por dia. A duração do tratamento não foi especificada (Y. Liu et al., 2016).

#### - Ácido clodrónico:

O ácido clodrónico tem propriedades que permite aumentar a resistência dos cristais ósseos contra os osteoclastos e inibir a atividade dos mesmo. Da mesma forma, pode ser usado para diminuir o nível sérico de cálcio, da calciúria, hidroxiprolina e reduzir a velocidade de desenvolvimento das lesões ósseas, assim como as dores resultantes (Vidal, 2019).

O ácido clodrónico é prescrito no tratamento das hipercalemias malignas, os mielomas e nas osteólises óssea maligna (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2019; Vidal, 2019; Illeez et al., 2018). Não se encontram disponíveis na literatura pormenores sobre a dose ou duração do tratamento.

#### - Ácido etidrónico :

O ácido etidrónico tem um efeito na reabsorção óssea mediante a inibição da atividade dos osteoclastos. Irá diminuir a hidroxiprolinúria e níveis séricos da fosfatase alcalina. Por isso, o tecido ósseo evita a calcificação dos tecidos moles.

O ácido etidrónico é, por norma, usado na doença de Paget, na osteoporose pós menopausa, nas perdas ósseas devido aos tratamentos prolongados com corticoides e nas hipercalemias malignas (Agence nationale de sécurité du médicament et des

produits de santé, 2018; Vidal, 2019). No uso contra a doença de GSD, foi administrada uma injeção de 7.5 mg/kg, e observou-se a estabilização da lise óssea (Illeez et al., 2018).

No entanto, mesmo com a eficácia dos bifosfonatos comprovada, ainda existem alguns efeitos adversos como irritação gastrointestinal ou inflamação dos olhos. Um dos efeitos adversos considerável ao nível maxilo-facial é o risco de osteonecrose dos maxilares (Sun et al., 2011; Yerganyan et al., 2015).

### e) Propranolol

O propranolol faz parte dos betabloqueador não seletivos, tem outros efeitos como o efeito antiarrítmico, inibe o potencial antagonista parcial e diminui a produção das proteínas angiogénicas (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2018; Morimoto et al., 2013).

Por estas razões, o propranolol é usado nos tratamentos contra a recidiva do enfarte do miocárdio, bem como em várias doenças que afetam o coração, nos hemangiomas, na prevenção dos rompimentos das varizes esofágicas e no hipertireoidismo. Mais recentemente aplicado no tratamento na linfangiomatose (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2018; Nir et al., 2014).

O mecanismo do propranolol nas proteínas angiogénica, controla o VEGF e o FGF (*fibroblast growth factor*) combinado com a inibição da cascada ERK/MAPK (*Mitogen-activated protein kinase*) que tem um papel importante no desenvolvimento e na sobrevivência das células tumorais. A regulação e inibição destes fatores tem como consequência a repressão da angiogénese dado que induz a apoptose das células endoteliais; é considerado vantajoso no GSD (Guo et al., 2020; Nir et al., 2014).

O propranolol foi usado com o interferon  $\alpha$ -2b por Morimoto e constatou-se que a condição do doente melhorou (Morimoto et al., 2013). No artigo do Nir, este refere que foi utilizado durante alguns dias 0.5 mg/ kg/dia e após constatar que não existiam

efeitos adversos, a dose foi aumentada até 1 mg/kg/dia. Depois de um ano de tratamento, verificou-se uma melhoria nas observações clínicas (Nir et al., 2014).

#### **f) Vitamina D3**

Vitamina D3, colecalciferol, é uma vitamina formada com a interação dos UV com a pele. Esta tem um papel na ligação de moléculas ao osso, permite melhorar a capacidade de absorção do cálcio e dos fosfatos e assim, reforçar a mineralização (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2018).

A vitamina D3 foi usada em conjunto com o ácido zoledrónico, um bifosfonato. Nos estudos em que este tratamento foi aplicado, os resultados foram muito inconstantes e mostraram poucas evidências de benefícios (Dellinger et al., 2014; Illeez et al., 2018; Paley et al., 2005). Não se encontram disponíveis na literatura pormenores sobre a dose ou duração do tratamento.

#### **g) Calcitonina**

A calcitonina é uma hormona paratiroideia; uma hormona calcitropica, isto é, tem o efeito de inibir a reabsorção óssea atuando nos osteoclastos. O resultado é a diminuição da remodelagem óssea. Esta característica é benéfica nas doenças onde a reabsorção óssea é importante, por exemplo na doença de Paget ou depois de uma imobilização súbita, como no caso de uma fratura osteoporótica. Outro uso é no tratamento das hipercalemias com origem maligna (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2020; Vidal, 2019).

A calcitonina foi usada várias vezes e nos estudos onde relatam este uso, é constatado bons resultados na prevenção da progressão da osteólise local na doença de Gorham-Stout (Dellinger et al., 2014; M. Liu et al., 2017). Não se encontram disponíveis na literatura pormenores sobre a dose ou duração do tratamento.

#### **h) Carbonato de cálcio oral**

O carbonato de cálcio tem como fórmula:  $\text{CaCO}_3$ , usado nos tratamentos contra a osteoporose, como terapia adjuvante, e nas deficiências cálcicas, seja em crianças ou grávidas. O carbonato de cálcio oral faz parte dos suplementos minerais (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2019; Vidal, 2019).

O fármaco interage com o meio gástrico, que permite a libertação dos iões de cálcio e posteriormente é absorvido no intestino delgado através da vitamina D (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2019). Foi administrado entre 500-1500 mg por dia. A duração do tratamento não foi especificada (Kuriyama et al., 2010; Wimsatt et al., 2011).

O carbonato de cálcio oral foi usado em associação com um bifosfonato ou com a vitamina D. Nos artigos que descrevem o uso deste tratamento, os resultados observados foram a estabilização da doença de Gorham-Stout (Kuriyama et al., 2010; Mignogna et al., 2005; Wimsatt et al., 2011).

#### **i) Fluoreto de cálcio**

O fluoreto de cálcio tem como fórmula  $\text{CaF}_2$ ; e tem várias utilizações: remineralização das cáries de esmalte, combater a desmineralização (com diminuição da solubilidade do esmalte no meio ácido) e um efeito bactericida ao nível da placa dentária (Vidal, 2019).

O fluoreto de cálcio foi usado no tratamento da doença de Gorham-Stout, mas nenhum resultado foi observado (Heyd et al., 2011; Kuriyama et al., 2010; Lova et al., 2018). Não se encontram disponíveis na literatura pormenores sobre a dose ou duração do tratamento.

#### **j) Fluoreto de sódio**

O fluoreto de sódio tem como fórmula:  $\text{NaF}$ ; e tem várias utilizações: combater a desmineralização (com diminuição da solubilidade do esmalte no meio ácido), remineralização das cáries de esmalte, um efeito bactericida ao nível da placa dentária e

prevenção do raquitismo (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2017; Vidal, 2019).

O fluoreto de sódio é muito administrado com a vitamina D3, no âmbito de remineralizar das lesões de cárie e tratar as deficiências em vitamina D. Para o tratamento do GSD, os resultados foram variados e pouco satisfatórios (Al-Jamali et al., 2012; Avelar et al., 2010; Lova et al., 2018; Sun et al., 2011). Não se encontram disponíveis na literatura pormenores sobre a dose ou duração do tratamento.

### **k) Estrogênios**

O estrogénio é uma hormona sexual que se encontra no corpo humano e faz parte dos esteroides. Podem ser usados em farmacologia nos tratamentos hormonais de substituição (THS). É muito usado quando existe um défice nas mulheres na menopausa ou na prevenção da osteoporose quando as pacientes não têm tolerância aos outros fármacos já existentes (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2018; Vidal, 2019)

Este tratamento foi pouco usado nos casos da doença de Gorham-Stout, e os resultados foram pouco satisfatórios e limitados (Asha et al., 2013; Reddy & Jatti, 2012). Não se encontram disponíveis na literatura pormenores sobre a dose ou duração do tratamento.

### **l) Sirolimus**

O fármaco sirolimus, também chamado rapamicina, faz parte dos imunossuppressores seletivos. O sirolimus atua ao nível dos linfócitos T, inibindo a ativação das células com o bloqueio das transmissões dos sinais intracelulares. Os estudos sobre esta molécula sugerem que o sirolimus liga-se ao FKPB-12, que é uma proteína citosólica específica. Assim o complexo FKPB-12–sirolimus inibe a ativação do mTOR. O mTOR é o acrónimo de *Target Of Rapamycin* nos mamíferos; é uma quinase que participa no ciclo celular. A inibição de mTOR permite bloquear várias vias de transmissão dos sinais celulares, assim como linfangiogénese. Um dos resultados é a

paragem da atividade dos linfócitos, e conseqüentemente criar uma imunossupressão (Ministère des Solidarités et de la santé, 2019; Ozeki & Fukao, 2019).

Nos efeitos adversos, um dos efeitos ao nível músculo-esquelética é a osteonecrose, considerada como a mais frequente ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) (Ministère des Solidarités et de la santé, 2019).

Cramer usou o sirolimus com o ácido zoledrónico durante 4 semanas e este permitiu estabilizar o paciente afetado pelo GSD. Foi observada uma estabilização do desaparecimento ósseo (Cramer et al., 2016). No estudo da Ozeki observou-se que a dose administrada estava entre 5-15ng/mL, não foi especificada a duração dos tratamentos. Ozeki sugeriu usar o sirolimus e trametinib que permite reduzir a atividade das células linfáticas (Ozeki & Fukao, 2019). O trametinib é um fármaco usado no caso dos melanomas e têm efeitos anti-tumorais (Vidal, 2019).

#### **m) Esteróides**

A terapia com esteroides pulso consiste na injeção intravenosa não contínua de corticosteróides, mais frequentemente a metilprednisolona e a dexametasona. Atuam como agentes anti-inflamatórios. As terapias com esteroides pulso têm sido utilizadas no tratamento de doenças, quando estas envolvem efusão pericárdica e quando são detetadas células inflamatórias crónicas. Desta forma, em caso de envolvimento maxilo-facial, não é utilizado. Além do caso da efusão do pericárdio, que desapareceu, não foi relatada a sua eficácia. Nem as doses administradas, nem a duração deste tratamento foram referidas (Gulati et al., 2015; Illeez et al., 2018; Takahashi et al., 2005; Wang et al., 2017).

#### **n) Injeção de OK-432**

A injeção de OK-432 é derivada de estreptococos hemolíticos da linhagem Su, do grupo A e de origem humana. Pode também ser denominado por Sapylin (Kong et al., 2019; M. Liu et al., 2017; Takahashi et al., 2005).

Sapylin irá interagir com os fatores de crescimento, como VEGF e b-FGF, e as citocinas da inflamação que têm um papel na terapia das lesões. Assim, graças ao sapylin que provoca o aumento destes fatores, os mecanismos de recuperação são estabelecidos (Kong et al., 2019). Além disso, no estudo de Takahashi a injeção de OK-432 teve um efeito benéfico na lesão óssea, de tamanho limitado, mas quando foi testado este tratamento em lesões mais extensas, os resultados foram inconclusivos por induzir a aparição de outras lesões (Takahashi et al., 2005). Não se encontram disponíveis na literatura pormenores sobre a dose ou duração do tratamento.

O uso deste fármaco está limitado aos casos com uma fuga de líquido, quando é necessário drenar; assim, não é usado em casos com atingimento maxilo-facial (Kong et al., 2019).

#### **4. Estabilização espontânea**

Ao longo dos anos, foram reportados em vários artigos, a existência da estabilização espontânea do GSD. O desaparecimento ósseo pára depois de alguns anos, mas não existem ainda explicações sobre este fenómeno. Quando esta cessação acontece, o novo osso formado está muito limitado e uma reconstrução é possível (Dellinger et al., 2014; Jindal & Garg, 2017; M. Liu et al., 2017; Lova et al., 2018).

#### **F. Prognóstico**

O prognóstico é extremamente diferente de paciente para paciente (Illeez et al., 2018), dependendo do número de ossos afetados e da sua localização (Y. Liu et al., 2016). Devido à diversidade dos envolvimento as consequências podem ser várias. Por exemplo, quando há um atingimento das costas pode levar a um quilotórax, que resulta quase sempre na morte do paciente; bem como a fuga de líquido cefalorraquidiano causada por lesões nos ossos craniofaciais. De outra forma, existem casos de remissão espontânea (M. Liu et al., 2017; Lova et al., 2018). Neste largo espectro de prognósticos, quando existe um atingimento maxilo-facial é de esperar uma remissão da síndrome, usando os vários tratamentos que existem; no entanto em alguns casos há diminuição da

qualidade de vida dos pacientes ou não há melhoria (Paley et al., 2005) mesmo com todas as ferramentas a disposição dos médicos.



### III. Conclusão

Apesar do avanço das técnicas científicas e das numerosas teorias, as causas e mecanismos intrínsecos a esta patologia ainda são desconhecidas. Além disso, os poucos casos que existem não facilitam a investigação, o que leva os investigadores à formulação de hipóteses. Devido a isto, os tratamentos são múltiplos e inconclusivos e variam muito dependendo da condição do indivíduo. Além disso, este conhecimento limitado torna o diagnóstico mais difícil e demorado e não ajuda o prognóstico, já desfavorável e altamente variável.

Um dos fármacos mais utilizados, para além dos bifosfonatos e do interferão  $\alpha$ -2b, é o siromilus, que é um focus dos futuros estudos sobre o assunto. Tudo isto é organizado pelo Instituto de Malformação Linfática e Centro de Anomalias Vasculares do Hospital Infantil de Boston e através do Registo Internacional de Pacientes criado pela *Lymphangiomatosis & Gorham's Disease Alliance*.



#### IV. Bibliografia

- Abdelkader, M., Riad, M., & Williams, A. (2001). *Review Article Aggressive bromatosis of the head and neck ( desmoid tumours )*. 115(October), 772–776.
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (2017). *Résumé des caractéristiques du produit - Zymaduo*. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0290223.htm>
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (2018). *Résumé des caractéristiques du produit - Acide Alendronique*. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0211536.htm>
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (2018). *Résumé des caractéristiques du produit - Avlocardyl*. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0214484.htm>
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (2018). *Résumé des caractéristiques du produit - Didronel*. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0240783.htm>
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (2018). *Résumé des caractéristiques du produit - OEstrogel*. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0276817.htm>
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (2018). *Résumé des caractéristiques du produit - Uvedose*. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0201288.htm>
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (2019). *Résumé des caractéristiques du produit - Acide zoledronique*. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0276251.htm>
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (2019). *Résumé des caractéristiques du produit - Calcidose*. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0226058.htm>
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (2019). *Résumé des caractéristiques du produit - Lytos*. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0225669.htm>
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (2019). *Résumé des caractéristiques du produit - Pamidronate de sodium*. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0225618.htm>

- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (2020). *Résumé des caractéristiques du produit - Calcitonine*. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0363400.htm> Abdelkader, M., Riad, M., & Williams, A. (2001). *Review Article Aggressive bromatosis of the head and neck ( desmoid tumours )*. 115(October), 772–776.
- Aggarwal, R., Kumar, S., Saxena, S., & Arun Kumar, K. V. (2010). Gorham-Stout syndrome of mandible-A case report. *Asian Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 22(4), 225–229. <https://doi.org/10.1016/j.ajoms.2010.06.004>
- Al-Jamali, J., Glaum, R., Kassem, A., Voss, P. J., Schmelzeisen, R., & Schön, R. (2012). Gorham-Stout syndrome of the facial bones: A review of pathogenesis and treatment modalities and report of a case with a rare cutaneous manifestations. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 114(6), e23–e29. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2011.08.016>
- Appelman-Dijkstra, N. M., & Papapoulos, S. E. (2018). Paget's disease of bone. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, 32(5), 657–668. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.05.005>
- Asha, M. L., Jose, A. A., Babshet, M., Bajoria, A. A., & Naveen, S. (2013). Vanishing bone disease of the mandible - A case report. *Gerodontology*, 30(4), 296–302. <https://doi.org/10.1111/ger.12054>
- Avelar, R. L., Martins, V. B., Antunes, A. A., de Oliveira Neto, P. J., & de Souza Andrade, E. S. (2010). Use of zoledronic acid in the treatment of Gorham's disease. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 74(3), 319–322. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2009.12.007>
- Bocchialini, G., Ferrari, L., & Burlini, D. (2017). From tooth extraction to Gorham-Stout disease: A case report. *International Journal of Surgery Case Reports*, 34, 110–114. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2017.03.028>
- Brown, R. B. (2019). Potential interaction of inflammatory hyperemia and hyperphosphatemia in tumorigenesis. *Future Oncology*, 15(34), 3909–3916. <https://doi.org/10.2217/fon-2019-0213>
- Bruch-Gerharz, D., Gerharz, C. D., Stege, H., Krutmann, J., Pohl, M., Koester, R., & Ruzicka, T. (2007). Cutaneous lymphatic malformations in disappearing bone (Gorham-Stout) disease: A novel clue to the pathogenesis of a rare syndrome. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 56(2 SUPPL.), 21–25. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2006.01.063>

- Canalis, E., & Zanotti, S. (2014). Hajdu-Cheney syndrome: a review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 9, 200. <https://doi.org/10.1186/s13023-014-0200-y>
- Canalis, E., & Zanotti, S. (2016). Hajdu-Cheney Syndrome, a Disease Associated with NOTCH2 Mutations. *Current Osteoporosis Reports*, 14(4), 126–131. <https://doi.org/10.1007/s11914-016-0311-6>
- Cannon, S. R. (1986). Massive osteolysis. A review of seven cases. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*, 68-B(1), 24–28.
- Cramer, S. L., Wei, S., Mellow, A. C., & Pressey, J. G. (2016). Gorham-stout disease successfully treated with sirolimus and zoledronic acid therapy. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 38(3), e129–e132. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000000514>
- Dellinger, M. T., Garg, N., & Olsen, B. R. (2014). Viewpoints on vessels and vanishing bones in Gorham-Stout disease. *Bone*, 63, 47–52. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2014.02.011>
- Devlin, R. D., Bone, H. G. 3rd, & Roodman, G. (1996). Interleukin-6: a Potential Mediator of the Massive Osteolysis in Patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, May, 1893–1897.
- Dharsono, F., Van Heerden, J., Ardakani, N. M., Franconi, C., Honeybul, S., Lind, C. R. P., & McAuliffe, W. (2014). Vanishing bone disease of the orbital roof: Now you see it, now you don't. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*, 58(5), 582–584. <https://doi.org/10.1111/1754-9485.12199>
- Dickson, G. R., Mollan, R. A. B., & Carr, K. E. (1987). Cytochemical localization of alkaline and acid phosphatase in human vanishing bone disease. *Histochemistry*, 87(6), 569–572. <https://doi.org/10.1007/BF00492472>
- Dong, Q., Zhang, Y., Sun, C., & Guo, J. (2013). Gorham-stout syndrome affecting the left mandible: A case report. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 5(1), 162–164. <https://doi.org/10.3892/etm.2012.793>
- Dupond, J. L., Bermont, L., Runge, M., & de Billy, M. (2010). Plasma VEGF determination in disseminated lymphangiomatosis-Gorham-Stout syndrome: A marker of activity? A case report with a 5-year follow-up. *Bone*, 46(3), 873–876. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2009.11.015>
- El-Kouba, G., de Araújo Santos, R., Pilluski, P. C., Severo, A., & Lech, O. (2010). Gorham-Stout Syndrome: Phantom Bone Disease. *Revista Brasileira de Ortopedia (English Edition)*, 45(6), 618–622. [https://doi.org/10.1016/s2255-4971\(15\)30313-x](https://doi.org/10.1016/s2255-4971(15)30313-x)

- Fornasier, V. L. (1970). Haemangiomas with massive osteolysis. *Journal of Bone and Joint Surgery*, 52-B(3), 444–451. <https://doi.org/10.1302/0301-620x.52b3.444>
- Gaballah, A. H., Jensen, C. T., Palmquist, S., Pickhardt, P. J., Duran, A., Broering, G., & Elsayes, K. M. (2017). Angiosarcoma: Clinical and imaging features from head to toe. *British Journal of Radiology*, 90(1075). <https://doi.org/10.1259/bjr.20170039>
- Gaillard, F., & Knipe, H. (2022). Primary intraosseous hemangioma. *Radiopaedia*. <https://doi.org/10.53347/rID-6742>
- Geramizadeh, B., & Jalali, F. (2017). Aggressive Fibromatosis, Clinicopathologic Findings of 25 Cases; A Single-Center Experience and Review of the Literature. *JOURNAL OF PATHOLOGY Iranian Journal of Pathology*, 12(1), 20–24.
- Gorham, L. W., & Stout, A. P. (1955). Massive Osteolysis (Acute Spontaneous Absorption of Bone, Phantom Bone, Disappearing Bone). *The Journal of Bone & Joint Surgery*, 37(5), 985–1004. <https://doi.org/10.2106/00004623-195537050-00008>
- Grunewald, T. G. P., Damke, L., Maschan, M., Petrova, U., Surianinova, O., Esipenko, A., Konovalov, D., Behrends, U., Schiessl, J., Wörtler, K., Burdach, S., & von Luetlichau, I. (2010). First report of effective and feasible treatment of multifocal lymphangiomatosis (Gorham-Stout) with bevacizumab in a child. *Annals of Oncology*, 21(8), 1733–1734. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq331>
- Gulati, U., Mohanty, S., Dabas, J., & Chandra, N. (2015). “Vanishing Bone Disease” in Maxillofacial Region: A Review and Our Experience. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, 14(3), 548–557. <https://doi.org/10.1007/s12663-015-0746-9>
- Guo, Y., Pan, W., Liu, S., Shen, Z., Xu, Y., & Hu, L. (2020). ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, 1997–2007. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8454>
- Hagendoorn, J., Padera, T. P., Yock, T. I., Nielsen, G. P., Duda, D. G., Delaney, T. F., Gaissert, H. A., Pearce, J., Andrew, E., Tomaso, E., Duda, D. G., & Yock, T. I. (2006). Platelet-derived growth factor receptor- $\beta$  in Gorham’s disease. *Nature Clinical Practice Oncology*, 3(12), 693–697. <https://doi.org/10.1038/ncponc0660>. Platelet-derived
- Hammer, F., Kenn, W., Wesselmann, U., Hofbauer, L. C., Delling, G., Allolio, B., & Arlt, W. (2005). Gorham-Stout disease - Stabilization during bisphosphonate treatment. *Journal of Bone and Mineral Research*, 20(2), 350–353.

- <https://doi.org/10.1359/JBMR.041113>
- Hansen, M., Barghan, S., Kashtwari, D., & Nair, M. K. (2017). Gorham-Stout Vanishing Bone Disease: a Review of 2 Cases. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 124(1), e26.  
<https://doi.org/10.1016/j.oooo.2017.03.025>
- Heffez, L., Doku, H. C., Carter, B. L., & Feeney, J. E. (1983). Perspectives on massive osteolysis. Report of a case and review of the literature. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 55(4), 331–343. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(83\)90185-8](https://doi.org/10.1016/0030-4220(83)90185-8)
- Heyd, R., Micke, O., Surholt, C., Berger, B., Martini, C., Füller, J., Schimpke, T., & Seegenschmiedt, M. H. (2011). Radiation therapy for Gorham-Stout syndrome: Results of a national patterns-of-care study and literature review. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 81(3), 179–185.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.01.006>
- Heyden, G., Kindblom, L. G., & Nielsen, J. M. (1977). Disappearing bone disease. A clinical and histological study. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 1(59(1)), 57–61.
- Hirayama, T., Sabokbar, A., Itonaga, I., Watt-Smith, S., & Athanasou, N. A. (2001). Cellular and humoral mechanisms of osteoclast formation and bone resorption in Gorham-Stout disease. *Journal of Pathology*, 195(5), 624–630.  
<https://doi.org/10.1002/path.989>
- Holroyd, I., Dillon, M., & Roberts, G. J. (2000). Gorham's disease: a case (including dental presentation) of vanishing bone disease. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 89(1), 125–129.  
[https://doi.org/10.1016/S1079-2104\(00\)80027-X](https://doi.org/10.1016/S1079-2104(00)80027-X)
- Homayun-Sepmehr, N., McCarter, A. L., Helaers, R., Galant, C., Boon, L. M., Brouillard, P., Vikkula, M., & Dellinger, M. T. (2021). KRAS-driven model of Gorham-Stout disease effectively treated with trametinib. *JCI Insight*, 6(15), 1–12.  
<https://doi.org/10.1172/jci.insight.149831>
- Hopman, S. M. J., Van Rijn, R. R., Eng, C., Bras, J., Alders, M., van der Horst, C. M., Hennekam, R. C. M., & Merks, J. H. M. (2012). PTEN hamartoma tumor syndrome and Gorham-Stout phenomenon. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 158 A(7), 1719–1723. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35406>
- Hu, P., Yuan, X. G., Hu, X. Y., Shen, F. R., & Wang, J. A. (2013). Gorham-Stout

- syndrome in mainland China: A case series of 67 patients and review of the literature. *Journal of Zhejiang University: Science B*, 14(8), 729–735.  
<https://doi.org/10.1631/jzus.B1200308>
- Ilhan, B., Lin, K., Guneri, P., & Wilder-Smith, P. (2020). Improving Oral Cancer Outcomes with Imaging and Artificial Intelligence. *Journal of Dental Research*, 99(3), 241–248. <https://doi.org/10.1177/0022034520902128>
- Illeez, O. G., Ozkan, K., Ozkan, F. U., Bostan, A. B., Akpınar, F., Bilgic, B., & Aktas, I. (2018). Zoledronic acid: Treatment option for Gorham-Stout disease. *Orthopade*, 47(12), 1028–1031. <https://doi.org/10.1007/s00132-018-3655-z>
- Jindal, M., & Garg, K. (2017). Vanishing bone tumor (Gorham-Stout syndrome): A case report. *Translational Science of Rare Diseases*, 2(1–2), 73–76.  
<https://doi.org/10.3233/trd-160010>
- Julien Saint Amand, M., Sigaux, N., Gleizal, A., Bouletreau, P., & Breton, P. (2017). Chronic osteomyelitis of the mandible: A comparative study of 10 cases with primary chronic osteomyelitis and 12 cases with secondary chronic osteomyelitis. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*, 118(6), 342–348.  
<https://doi.org/10.1016/j.jormas.2017.08.006>
- Kai, B., Ryan, A., Munk, P. L., & Dunlop, P. (2006). Gorham disease of bone: three cases and review of radiological features. *Clinical Radiology*, 61(12), 1058–1064.  
<https://doi.org/10.1016/j.crad.2006.04.014>
- Kato, H., Ozeki, M., Fukao, T., & Matsuo, M. (2016). Craniofacial CT findings of Gorham–Stout disease and generalized lymphatic anomaly. *Neuroradiology*, 58(8), 801–806. <https://doi.org/10.1007/s00234-016-1691-0>
- Kong, D., Zhang, D., Cui, Q., Wang, K., Tang, J., Liu, Z., & Wu, G. (2019). Sapylin (OK-432) alters inflammation and angiogenesis in vivo and vitro. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 113(December 2018), 108706.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108706>
- Koršić, M., Jelašić, D., Potočki, K., Giljević, Z., & Aganović, I. (1998). Massive osteolysis in a girl with agenesis of thyroid C cells. *Skeletal Radiology*, 27(9), 525–528. <https://doi.org/10.1007/s002560050433>
- Kumar, S. (2019). Evidence-Based Update on Diagnosis and Management of Gingivitis and Periodontitis. *Dental Clinics of North America*, 63(1), 69–81.  
<https://doi.org/10.1016/j.cden.2018.08.005>
- Kuriyama, D. K., McElligott, S. C., Glaser, D. W., & Thompson, K. S. (2010).

- Treatment of gorham-stout disease with zoledronic acid and interferon- $\alpha$ : A case report and literature review. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 32(8), 579–584. <https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e3181edb464>
- Lala, S., Mulliken, J. B., Alomari, A. I., Fishman, S. J., Kozakewich, H. P., & Chaudry, G. (2013). Gorham-Stout disease and generalized lymphatic anomaly - Clinical, radiologic, and histologic differentiation. *Skeletal Radiology*, 42(7), 917–924. <https://doi.org/10.1007/s00256-012-1565-4>
- Li, M. hui, Zhang, H. qiang, Lu, Y. jie, Gao, P., Huang, H., Hu, Y. cheng, & Wang, Z. (2018). Successful Management of Gorham–Stout Disease in Scapula and Ribs: A Case Report and Literature Review. *Orthopaedic Surgery*, 10(3), 276–280. <https://doi.org/10.1111/os.12390>
- Liu, M., Liu, W., Qiao, C., & Han, B. (2017). Mandibular Gorham-Stout disease: A case report and literature review. *Medicine*, 96(42), e8184.
- Liu, Y., Zhong, D. R., Zhou, P. R., Lv, F., Ma, D. D., Xia, W. B., Jiang, Y., Wang, O., Xing, X. P., & Li, M. (2016). Gorham-Stout disease: radiological, histological, and clinical features of 12 cases and review of literature. *Clinical Rheumatology*, 35(3), 813–823. <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2780-2>
- Lova, F., Vengal, M., Ahsan, A., KR, A., Peter, T., & Gangadharan, H. (2018). Gorham disease involving the maxillofacial bones: A perplexing entity. *Radiology Case Reports*, 13(1), 96–100. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2017.09.016>
- Mao, T., Xu, L., Yu, Y., Li, Z., & Sheng, J. (2018). Use of zoledronic acid combined with thalidomide in the treatment of Gorham-Stout disease. *Rheumatology (United Kingdom)*, 57(6), 1122–1124. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key055>
- Matsubara, M., Adachi, M., Tanuma, J. ichi, Muramatsu, Y., & Sumitomo, S. (2016). Gorham-Stout disease: Progressive massive osteolysis of the mandible. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology*, 28(2), 147–151. <https://doi.org/10.1016/j.ajoms.2015.09.007>
- Matthiesen, G., Faurholt Pedersen, V., Helin, P., Krag Jacobsen, G., & S e Nielsen, N. (2001). Winchester syndrome. *International Orthopaedics*, 25(5), 331–333. <https://doi.org/10.1007/s002640100276>
- Miceli, A., & Stewart, K. M. (2021). Lymphangioma. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470333/>
- Mignogna, M. D., Fedele, S., Lo Russo, L., Lanza, A., Marenzi, G., & Sammartino, G. (2005). Gorham’s disease of the mandible mimicking periodontal disease on

- radiograph. *Journal of Clinical Periodontology*, 32(9), 1022–1026.  
<https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2005.00745.x>
- Min-Wen, Z., Yang, M., Jian-Xin, Q., Xue-Ping, N., Lu-Yu, H., Wen-Dong, Z., Gong, L., & Zhi-Zhong, H. (2012). Gorham-stout syndrome presenting in a 5-year-old girl with a successful bisphosphonate therapeutic effect. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 4(3), 449–451. <https://doi.org/10.3892/etm.2012.622>
- Ministère des Solidarités et de la santé. (2018). *Base de Données Publique des Médicaments - Avastin*. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220131154694/anx\\_154694\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220131154694/anx_154694_fr.pdf)
- Ministère des Solidarités et de la santé. (2019). *Base de Données Publique des Médicaments - Rapamune*. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210716152094/anx\\_152094\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210716152094/anx_152094_fr.pdf)
- Möller, G., Priemel, M., Amling, M., Werner, M., Kuhlmeier, A. S., & Delling, G. (1999). The Gorham-Stout syndrome (Gorham's massive osteolysis). A report of six cases with histopathological findings. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series B*, 81(3), 501–506. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.81B3.9468>
- Moosazadeh, M. S. (2021). Prevalence of oral lesions in patients with AIDS: a systematic review and meta-analysis. *Evidence-Based Dentistry*.  
<https://doi.org/10.1038/s41432-021-0209-8>
- Morimoto, N., Ogiwara, H., Miyazaki, O., Kitamura, M., Nishina, S., Nakazawa, A., Maekawa, T., & Morota, N. (2013). Gorham-Stout syndrome affecting the temporal bone with cerebrospinal fluid leakage. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 77(9), 1596–1600.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2013.06.004>
- Nilesh, K. P. (2020). Central ossifying fibroma of mandible. *BMJ case reports*, 13(12), e239286. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-239286>
- Nir, V., Guralnik, L., Livnat, G., Bar-Yoseph, R., Hakim, F., Ilivitzki, A., & Bentur, L. (2014). Propranolol as a treatment option in Gorham-Stout syndrome: A case report. *Pediatric Pulmonology*, 49(4), 417–419. <https://doi.org/10.1002/ppul.22869>
- Ozeki, M., & Fukao, T. (2019). Generalized Lymphatic Anomaly and Gorham-Stout Disease: Overview and Recent Insights. *Advances in Wound Care*, 8(6), 230–245. <https://doi.org/10.1089/wound.2018.0850>
- Paley, M. D., Lloyd, C. J., & Penfold, C. N. (2005). Total mandibular reconstruction for massive osteolysis of the mandible (Gorham-Stout syndrome). *British Journal of*

- Oral and Maxillofacial Surgery*, 43(2), 166–168.  
<https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2004.09.008>
- Pedroletti, F., Rangarajan, S., McCain, J. P., & Velez, I. (2010). Conservative treatment of a pathologic fracture in a patient with Gorham-Stout disease. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 109(2), e49–e52.  
<https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2009.08.045>
- Qu, L., Cai, X., & Wang, B. (2018). Diagnosis and Treatment of Gorham-Stout Disease in Maxillofacial Regions. *Journal of Craniofacial Surgery*, 29(2), 460–461.  
<https://doi.org/10.1097/SCS.00000000000004188>
- Rattana-Arpha, P., Dhanuthai, K., Sutthiprapaporn, P., & Dhanesuan, K. (2017). Ewing's Sarcoma of the maxillofacial region: A case report. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*, 118(5), 316–319.  
<https://doi.org/10.1016/j.jormas.2017.06.002>
- Reddy, S. J., & Jatti, D. S. (2012). Gorham's disease: A report of a case with mandibular involvement in a 10-year follow-up study. *Dentomaxillofacial Radiology*, 41(6), 520–524. <https://doi.org/10.1259/dmfr/93696387>
- Scheller, K., Herrmann-Trost, P., Diesel, L., Busse, C., & Heinzelmann, C. (2014). Unspecific, idiopathic isolated osteolysis (Gorham-Stout syndrome) of the mandibular condylar process with its radiological, histological and clinical features: A case report and review of literature. *Oral and Maxillofacial Surgery*, 18(1), 75–79. <https://doi.org/10.1007/s10006-013-0394-5>
- Schneider, K. N., Masthoff, M., Gosheger, G., Klingebiel, S., Schorn, D., Röder, J., Vogler, T., Wildgruber, M., & Andreou, D. (2020). Gorham–Stout disease: good results of bisphosphonate treatment in 6 of 7 patients. *Acta Orthopaedica*, 91(2), 209–214. <https://doi.org/10.1080/17453674.2019.1709716>
- Schuland, M., Roland-Billecart, T., Aubert, S., & Nicot, R. (2020). Tumeurs de l'articulation temporo-mandibulaire - revue de la littérature. *Bulletin Du Cancer*, 5(3), 253. [https://doi.org/10.1016/s1098-3015\(10\)61129-1](https://doi.org/10.1016/s1098-3015(10)61129-1)
- Stevens, J., Flower, H., & Patton, J. T. (2018). What does vanishing bone disease look like? *BMJ Case Reports*, 2018, 2017–2019. <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-224061>
- Sun, S., Liu, X., Ma, B., Zhou, Y., & Sun, H. (2011). Could local deliver of bisphosphonates be a new therapeutic choice for Gorham-Stout syndrome? *Medical Hypotheses*, 76(2), 237–238. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2010.10.006>

- Takahashi, A., Ogawa, C., Kanazawa, T., Watanabe, H., Suzuki, M., Suzuki, N., Tsuchida, Y., Morikawa, A., & Kuwano, H. (2005). Remission induced by interferon alfa in a patient with massive osteolysis and extension of lymph-hemangiomas: A severe case of Gorham-Stout syndrome. *Journal of Pediatric Surgery*, 40(3), 47–50. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2004.11.015>
- Takaya, K., Sakamoto, Y., Miwa, T., Yoshida, K., & Kishi, K. (2021). Gorham-Stout disease with parietal bone osteolysis: a case series and review of literature. *British Journal of Neurosurgery*, 35(1), 27–31. <https://doi.org/10.1080/02688697.2020.1744524>
- Thums, M. A., Koth, V. S., de Figueiredo, M. A. Z., Cherubini, K., & Salum, F. G. (2021). Oral manifestations of syphilis: an epidemiological study in southern Brazil. *Australian Dental Journal*, 66(3), 289–294. <https://doi.org/10.1111/adj.12834>
- Tilling, G., & Skobowytsh, B. (1959). Disappearing bone disease, morbus Gorham. Report of a case. *British Medical Journal*, 1(5115), 158–159. <https://doi.org/10.1097/01241398-198709000-00016>
- Vidal. (2019). *Dictionnaire Vidal 2018*. <https://www.vidal.fr/>
- Vincent Rajkumar, S. (2019). Multiple myeloma: Every year a new standard? *Hematology Oncology*, 37(1), 62–65. <https://doi.org/10.1002/hon.2586>
- Wang, W., Wang, H., Zhou, X., Li, X., Sun, W., Dellinger, M., Boyce, B. F., & Xing, L. (2017). Lymphatic Endothelial Cells Produce M-CSF, Causing Massive Bone Loss in Mice. *Journal of Bone and Mineral Research*, 32(5), 939–950. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3077>
- Wimsatt, J., Withrow, S. J., Danner, D., Powers, B., Hagler, T., & Pritzker, K. P. H. (2011). Multicystic bone disease (Gorham-Stout Syndrome) in a spider monkey (*Ateles geoffroyi*). *Journal of Medical Primatology*, 40(2), 61–70. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0684.2010.00457.x>
- Yerganyan, V. V., Body, J. J., De Saint Aubain, N., & Gebhart, M. (2015). Gorham-Stout disease of the proximal fibula treated with radiotherapy and zoledronic acid. *Journal of Bone Oncology*, 4(2), 42–46. <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2015.05.001>
- Yeter, H. H. (2017). Gorham–Stout disease or new entity on the basis of vasculopathy. *Alexandria Journal of Medicine*, 53(2), 193–196. <https://doi.org/10.1016/j.ajme.2016.03.006>
- Young, J. W. R., Galbraith, M., Cunningham, J., Roof, B. S., Vujic, I., Gobien, R. P.,

Liebscher, L., Butler, W. M., & Fudenberg, H. H. (1983). Case report: Progressive vertebral collapse in diffuse angiomatosis. *Metabolic Bone Disease and Related Research*, 5(2), 53–60. [https://doi.org/10.1016/0221-8747\(83\)90001-2](https://doi.org/10.1016/0221-8747(83)90001-2)



