

REVIEW ARTICLE

METAPLASIA ÓSSEA DO ENDOMÉTRIO: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Renata Moreira Marques Passos¹ Stephanie Yuka Matwijszyn Nagano¹, Micael Cruz Santana¹ e Virgílio Ribeiro Guedes²

RESUMO

Introdução: A metaplasia óssea do endométrio é uma doença rara, na qual ocorre formação de osso a partir de outro tipo de tecido.

Materiais e métodos: Foi realizada revisão a partir bases eletrônicas de dados bibliográficos da MEDLINE E LILACS, utilizando – se dos seguintes termos: metaplasia, óssea, endométrio, histeroscopia, fertilidade.

Revisão: A metaplasia óssea provavelmente tem origem em células estromais que sofrem calcificação e passam a produzir tecido ósseo. A análise genética do DNA pode confirmar se o material ósseo é proveniente da mãe ou do feto. O quadro clínico inclui metrorragia, irregularidade menstrual, dor pélvica, passagem de fragmentos ósseos e infertilidade secundária. A histeroscopia foi considerada padrão-ouro para diagnóstico e tratamento desta entidade.

Conclusão: É fundamental que a metaplasia óssea seja investigada, principalmente para evitar uma histerectomia desnecessária. O prognóstico é bom, e as mulheres geralmente recuperam a fertilidade após um ano.

Palavras – chave: metaplasia; endométrio; osso; histeroscopia; fertilidade.

1 - Graduando do Curso de Medicina pela Fundação Universidade Federal do Tocantins.

2- Professor orientador: Mestrando em ciências da Saúde e Professor da Fundação Universidade Federal do Tocantins, Brasil.

INTRODUÇÃO

A metaplasia óssea do endométrio é uma doença rara, em que ocorre formação de osso a partir de um tecido diferente, dentro de um mesmo indivíduo. Normalmente, esse termo não se aplica à persistência de osso embrionário ou fetal resultando em calcificação ou ossificação. É uma condição raramente encontrada, com menos de 100 casos descritos na literatura, e com incidência estimada de 3/10.000. A maioria dos casos ocorre nas mulheres em idade reprodutiva, porém também há relatos em mulheres após a menopausa (FAWAD, 2012).

Sorinola et al. descreveram o primeiro caso de metaplasia óssea em 1884, e atribuíram a presença do tecido ósseo no endométrio à uma diferenciação espontânea dos fibroblastos em osteoblastos. Em 1923, Thaler et al. associaram a causa da metaplasia óssea com um aborto anterior (CAYUELA et al., 2009). Entretanto, a patogenia desta doença ainda não é completamente esclarecida. A maioria dos autores acredita que o osso formado é resultado da transformação de células estromais do endométrio em células osteoblásticas, que passam a produzir tecido ósseo. Entretanto, há outras teorias para sua

etiologia, como: calcificação distrófica, heterotopia, calcificação metastática, endometrite pós-abortiva, curetagem, ossos fetais retidos e terapia estrogênica pós-aborto (HANDIGUND; PATTED, 2013).

Segundo Manzur; Varela, 2010, em 80% dos casos há um histórico de abortos espontâneos ou induzidos, geralmente a partir de 12 semanas de gestação. Para Parente et al, 2009, a metaplasia óssea é responsável por 0,15% dos casos encaminhados para clínicas onde são realizadas a histeroscopia. Além disso, segundo Fawad, 2012, a apresentação conjunta mais clássica de uma metaplasia óssea do endométrio é a infertilidade secundária.

É intenção desse artigo contribuir para a discussão deste tema, através de uma revisão da literatura sobre os aspectos centrais da literatura a respeito da metaplasia óssea do endométrio.

MATERIAIS E MÉTODOS

Após definição do tema – chave foi realizada revisão da literatura médica mediante consulta às principais publicações sobre o tema. O material foi identificado com auxílio das bases eletrônicas de dados bibliográficos da National Library of Medicine –

MEDLINE (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>); e da Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde - LILACS (<http://www.bireme.br/>).

Foram buscados artigos entre os anos de 2009 e 2013, a partir das seguintes palavras-chave: metaplasia (metaplasia); óssea (bone);endométrio (endometrial); histeroscopia (hysteroscopy); fertilidade (fertility). O material coletado, que reuniu dez artigos na sua íntegra, foi devidamente analisado, comparado e avaliado quanto à sua contribuição para a análise crítica do tema em questão. Outra estratégia adotada foi a observação minuciosa das referências disponibilizadas nos artigos de revisão encontrados.

Foram incluídas as pesquisas que continham análise ou relatos de caso envolvendo os principais aspectos da metaplasia óssea do endométrio. Dentre os temas pesquisados estavam: etiologia, patogenia, quadro clínico, diagnóstico, análise genética, relação com a fertilidade, tratamento e prognóstico. Somente artigos publicados em português, espanhol, inglês e francês foram incluídos.

REVISÃO

- ETIOLOGIA

Apesar das diversas teorias que surgiram para explicar a etiologia da metaplasia óssea, sua causa ainda não é totalmente esclarecida.

Para Fawad (2012), a metaplasia óssea consiste em um tecido metaplásico em que células estromais do endométrio sofrem transformação. A implantação de tecido ósseo pode acontecer ainda após aborto ou instrumentação durante o parto. Segundo este autor, a ossificação heterotópica pode ocorrer no colo do útero, ovário e na vagina, sendo precedida por histórico de aborto na maioria dos casos. Manzur; Varela (2010, em uma revisão de 50 casos publicados na literatura, mostraram que 80% dos pacientes diagnosticados com metaplasia óssea endometrial têm história prévia de aborto.

A maioria dos pacientes está em idade reprodutiva (entre 20 e 40 anos), e tem histórico de aborto no primeiro trimestre, podendo ser terapêutico ou espontâneo. Entretanto, a metaplasia óssea também já foi descrita em mulheres pós-menopausa. O intervalo de tempo entre o aborto antecedente e o início da ossificação varia de 8 semanas até 14 anos. Handigund; Patted, (2013) descreveram o caso de metaplasia óssea

endometrial em uma mulher de 62 anos, com histórico de aborto há 37 anos antes de obter este diagnóstico.

Muitas ideias têm sido publicadas na literatura a fim de elucidar a patogênese da metaplasia óssea endometrial. Algumas delas incluem heterotopia, calcificação distrófica, ossificação após endometrite pós-abortiva, calcificação metastática, metaplasia em tecido de cicatrização, piometrite, terapia com estrogênio prolongado após o aborto e ossos fetais retidos. Alguns casos podem ser secundários à hipercalcemia, mas constituem minoria. Handigund; Patted(2013), relataram um caso de metaplasia óssea endometrial em uma paciente que usava doses elevadas de cálcio e vitamina D, a longo prazo.

Em alguns países, outras doenças específicas devem ser excluídas. Na Índia, por exemplo, a tuberculose endometrial é recorrente, e pode causar infertilidade, assim como a ossificação endometrial(HANDIGUND; PATTED, 2013).

A endometrite crônica é outro fator que pode levar à metaplasia. Handigund;Patted, (2013) sugeriram que a endometrite crônica pós-abortiva pode estimular a liberação de radicais superóxido e fator de necrose tumoral.A

longo prazo, essa exposição pode levar células estromais multipotentes a se diferenciar em células osteoblásticas. Além disso, a endometrite crônica também pode estimular a proliferação de células mesenquimais, com capacidade de diferenciar-se em condroblastos e osteoblastos (HANDIGUND; PATTED, 2013).

Para Gulec et al (2010) um possível mecanismo para a metaplasia é a calcificação distrófica em resposta à inflamação crônica. Esta mudança ocorre como uma resposta adaptativa, em que um tipo de célula é transformado em outro mais capaz de suportar determinado ambiente adverso.Outro mecanismo que pode explicar ametaplasia óssea é a sua origem no epitélio mulleriano, surgindo na zona de transição e correspondendo a um indicativo de histerectomia (GULEC et al., 2010).

Segundo Manzur; Varela (2010), outro fator que poderia levar à ossificação endometrial seria a insuficiência renal crônica. Este condição provocaria um metabolismo anormal do cálcio-fósforo, podendo originar áreas de calcificação metastática.

- QUADRO CLÍNICO

A metaplasia óssea endometrial pode ocorrer de uma forma mais leve. Nesses casos, os indivíduos permanecem assintomáticos (FAWAD, 2012). Segundo Handigund; Patted (2013) há relatos de metaplasia óssea cervical em uma mulher de 24 anos, que não apresentava sintomas. Sua única queixa era a infertilidade primária.

As apresentações clínicas mais comuns incluem irregularidades menstruais, leucorreia, dor pélvica, dispareunia e infertilidade secundária (HANDIGUND; PATTED, 2013).

Outros sintomas são a passagem de fragmentos ósseos no sangue menstrual, menometrorragia e subfertilidade. Em muitos casos os sintomas originais não levam ao diagnóstico precoce (GULEC et al., 2010).

Além do quadro clínico clássico, é necessária uma atenção especial às possíveis complicações que podem decorrer da metaplasia óssea. Polat et al. descreveram um caso em que a paciente apresentava-se com metaplasia óssea no endométrio e colo do útero, e seus sintomas surgiram após a perfuração uterina que ocorreu durante a remoção dos fragmentos ósseos.

- RELAÇÃO COM A FERTILIDADE

Ao analisar a metaplasia óssea, é importante ressaltar suas implicações e relações com a fertilidade. A maioria dos autores considera que a metaplasia óssea exerce, no útero, o mesmo efeito de um dispositivo intrauterino. Para Fawad, a metaplasia provoca subfertilidade por alterar o meio da cavidade uterina. Este autor descreve o estudo de Lewis et al, que mediram o volume de sangue menstrual e as concentrações de prostaglandina E2 antes e após remoção dos fragmentos ósseos em mulheres com metaplasia óssea. O resultado é que o volume menstrual e a concentração de prostaglandina E2 diminuíram em 50% após a remoção dos ossos (FAWAD, 2012).

Gulec et. al associaram a infertilidade com uma endometrite reativa provocada por este aumento na produção de prostaglandinas. Isso resultaria no impedimentoda implantação efetiva do blastocisto.

Anualmente, ocorrem um total de 42 milhões de abortos no mundo todo. Apesar dessa alta prevalência, a metaplasia óssea do endométrio é raramente diagnosticada. Dessa forma, para Polat et. al (2011), pacientes que apresentam apenas queixas de

infertilidade secundária devem ser obrigatoriamente avaliadas para excluir o diagnóstico de metaplasia óssea endometrial. É certo que o número de pacientes diagnosticadas com metaplasia óssea seriam maiores se técnicas de imagem recentemente desenvolvidas fossem mais utilizadas.

Lousquet al. realizaram, em 2009, um estudo sobre a fertilidade após o manejo histeroscópico em casos de metaplasia óssea endometrial. Neste estudo, 5 mulheres com idade entre 25-33 anos apresentaram-se com infertilidade secundária e com abortos recorrentes, e foram diagnosticadas com metaplasia óssea pela histeroscopia. Entre as mulheres, três apresentaram aborto no 2º trimestre, duas apresentaram aborto no 1º trimestre e em uma houve morte fetal com 41 semanas de gestação. As 5 pacientes foram submetidas à ressecção histeroscópica dos fragmentos ósseos, realizada sem complicações. O exame histopatológico foi realizado e confirmou a metaplasia óssea nas 5 pacientes. O diagnóstico de tuberculose endometrial foi descartado em todos os casos. A histeroscopia pós-operatória mostrou cavidade uterina normal em 3 mulheres e metaplasia óssea persistente em 2 pacientes. No seguimento, a

gravidez espontânea foi alcançada em 3 pacientes (dentro de 4 a 16 meses após o tratamento) e o parto ocorreu sem complicações. Uma das pacientes realizou a tentativa de reprodução assistida, porém sem resultar em gravidez, e a outra paciente foi perdida durante o seguimento. O estudo realizado por Lousquet et. al mostra que a remoção completa dos fragmentos ósseos pode ser associada a restauração da fertilidade em alguns casos. Para estes autores, a recuperação da fertilidade depende de fatores como: extensão e profundidade da ressecção endometrial, persistência de fragmentos ósseos, sinéquias uterinas e fatores de infertilidade associados.

Outro artigo feito por Creux et. al (2010) também analisou a fertilidade após a ressecção histeroscópica da metaplasia óssea. Este relatou um estudo retrospectivo e descritivo de 7 casos observados no Hospital Jean Verdier, na França, que se apresentaram com infertilidade secundária e abortos. A histeroscopia foi realizada nas pacientes para melhor visualização da cavidade uterina e para retirada de fragmentos ósseos. A segunda histeroscopia realizada não mostrou recorrência de metaplasia óssea em nenhuma das pacientes. Os resultados

obtidos foram: seis pacientes evoluíram para gestação, sendo 3 espontâneas e 3 através de fertilização *in vitro* ou através de injeção intracitoplasmática de espermatozoides, realizadas no primeiro ano após o tratamento histeroscópico. Na evolução, uma gestação foi perdida de vista. Duas foram submetidas a parto normal bem sucedido. Uma teve um aborto espontâneo seguido por outra gestação ectópica. Uma resultou em gestação gemelar que evoluiu com síndrome HELLP e exigiu cesárea às 27 semanas. E por fim, a última gestação resultou em atraso de crescimento intra-uterino, exigindo cesariana em 38 semanas. Neste estudo, Creuxet al. também demonstraram que, apesar de resultar em algumas complicações, é possível haver gestação após o tratamento histeroscópico da metaplasia óssea, sendo esta a melhor escolha para o tratamento da ossificação endometrial e recuperação da fertilidade.

- ANÁLISE GENÉTICA DO MATERIAL ÓSSEO

Um dos principais dilemas envolvendo a metaplasia óssea é confirmar se o material ósseo no endométrio é proveniente da própria mãe (o que caracteriza metaplasia óssea verdadeira) ou se é de origem fetal (que ocorre após um aborto, espontâneo ou

induzido). Para isso, há diversas análises na literatura.

Handigund; Patterd (2013) relataram o estudo de Cayuela et al., que analisaram o padrão de DNA de uma mulher de 27 anos de idade, diagnosticada com metaplasia óssea endometrial após um aborto no 3º trimestre. O resultado encontrado foi o mesmo padrão de DNA no sangue do paciente e na biopsia do endométrio contendo material ósseo. Este estudo concluiu que na ossificação endometrial, o tecido não é de origem fetal, mas derivado da própria paciente.

Gulec et. al buscaram algumas explicações para a origem do material ósseo. Segundo estes autores, o osso não é preenchido por células hematopoiéticas até o terceiro semestre da gestação. Assim, a presença de medula óssea em fragmentos retirados da cavidade uterina é uma prova de que este material não é de origem fetal. No entanto, outros autores argumentam que a presença de medula pode ser atribuível ao fato do osso estar dentro da cavidade endometrial por tempo suficiente para permitir que células hematopoiéticas circulem e iniciem a formação de medula. Este embate pode ser solucionado ao analisar o DNA dos fragmentos.

Outro estudo envolvendo análise genética da causa de metaplasia óssea do endométrio foi realizado por Parente et. al em 2009. O estudo envolveu 14 pacientes, dentre as quais foi possível coletar amostras de sangue e de DNA de 8 delas. A impossibilidade de extração de DNA nos outros casos provavelmente ocorreu por problemas nas técnicas de processamento e armazenamento do material ósseo, como por exemplo, aquecimento excessivo ou fixação inadequada. A média de idade das pacientes era de 40 anos, e os fragmentos ósseos foram diagnosticados entre 4 meses e 40 anos após a interrupção da gestação. Também foi avaliado o perfil de DNA de dois maridos, para também compará-los ao DNA obtido na extração óssea. Os resultados mostraram que o material uterino não apresentava nenhuma relação com o material paterno. Além disso, o resultado final indicou que o perfil de DNA foi completamente o mesmo no material ósseo e no sangue materno, confirmando que o DNA tem origem materna nestes casos de metaplasia óssea.

- DIAGNÓSTICO

A histeroscopia ainda é o padrão ouro para diagnóstico da metaplasia óssea no endométrio. Os primeiros a

utilizá-la foram Acharya et. al. Desde então, há inúmeros relatos na literatura sobre a eficácia da histeroscopia (GULEC et al., 2010).

Alguns autores sugerem que, em casos de infertilidade, a histeroscopia deve ser a primeira abordagem e deve ser realizada juntamente com a laparoscopia para a detecção de outras causas de infertilidade. Para eles, o procedimento de histeroscopia via laparoscópica também visa reduzir o risco de perfuração (GULEC et al., 2010).

A ultrassonografia também desempenha papel fundamental no diagnóstico. Geralmente, a metaplasia surge com a aparência de um dispositivo intra-uterino. Para Fawad, em alguns casos, a metaplasia é visualizada como defeitos na histerossalpingografia, em que são vistas lamelas ósseas, brancas e reticuladas, profundamente localizadas na mucosa e com aparência de um disco plano. No ultrassom, a cavidade endometrial é ocupada por uma imagem hiperecoica, com sombra acústica posterior. Segundo Manzur; Varela (2010) o ultrassom como orientação na laparoscopia pode ser aplicado em casos com metaplasia óssea extensa, com invasão profunda no miométrio.

A histeroscopia cirúrgica permite a visualização e também a ressecção do tecido ósseo. Ao contrário da histeroscopia para ressecção de pólipos ou miomas submucosos, a histeroscopia para metaplasia óssea não se beneficia da preparação do endométrio para a contracepção ou uso de análogos do GnRH, devido à má proliferação endometrial existente nestes casos (MANZUR; VARELA, 2010).

É imprescindível que haja a diferenciação entre metaplasia óssea no endométrio e outras entidades semelhantes. A formação óssea no endométrio também pode ser encontrada em tumores malignos Mullerianos mistos e em teratomas. Para Gulec et al. outros diagnósticos diferenciais incluem DIU, corpos estranhos, calcificação da submucosa, síndrome e miomas de Asherman, tumores mesodérmicos mistos e adenossarcoma do endométrio. O exame histopatológico deve ser sempre realizado para confirmar o diagnóstico.

Tal distinção é fundamental, principalmente pelo fato de que um diagnóstico errôneo pode resultar em uma histerectomia desnecessária (HANDIGUND; PATTED, 2013).

- TRATAMENTO

Estudos mais antigos recomendavam uma série de dilatação e curetagem com o objetivo de remover o osso do endométrio. Entretanto, a literatura mais recente afirma que a curetagem, isoladamente, deve ser evitada pelo alto risco de formação de sinéquias. Polat et. al afirmam que a histeroscopia guiada por ultrassom deve ser preferida em relação à dilatação e curetagem para remoção de fragmentos ósseos no útero.

O tratamento padrão ouro para a ossificação endometrial é a histeroscopia, que pode ser feita sob orientação do ultrassom, que permite a visualização adequada e a completa remoção das espículas ósseas (HANDIGUND; PATTED, 2013).

Para Handigund; Patted (2013), o uso de estrogênio é controverso, já que pode promover osteogênese e levar a metaplasia óssea. Para estes autores, em mulheres com ciclo menstrual regular, os próprios hormônios endógenos já são suficientes para regeneração endometrial.

Gulec et. al sugerem que a histeroscopia guiada por ultrassom com objetivo de remover uma área extensa de metaplasia óssea representa uma

alternativa mais eficaz que a laparoscopia, e por isso encorajam esta técnica. Para eles, todos os casos devem ser avaliados com exame ultrassonográfico transvaginal no período pré ou pós operatório.

Polat et al. discutem se a histeroscópica pode ser inadequada para pacientes com metaplasia óssea extensa e nas quais as partículas ósseas estão embutidas no miométrio. Tais autores consideram que a exigência da abordagem laparoscópica deve ocorrer para complicações como perfuração uterina.

A metaplasia óssea endometrial pode atuar como um dispositivo intrauterino e sua remoção completa pode restaurar a fertilidade e levar à concepção espontânea (HANDIGUND; PATTED, 2013).

CONCLUSÃO

A metaplasia óssea do endométrio é uma condição rara, que deve ser devidamente investigada. A histeroscopia continua sendo o padrão ouro para seu diagnóstico, pois possibilita completa visualização da cavidade uterina. Contudo, o exame histopatológico ainda deve ser realizado em todos os casos para confirmação diagnóstica (GULEC et al., 2010).

O tratamento também ocorre através da histeroscopia, com remoção completa das espículas ósseas da cavidade endometrial. Este método pode inclusive auxiliar na recuperação da fertilidade (HANDIGUND; PATTED, 2013).

O prognóstico da metaplasia óssea é bom, quando esta é manejada de maneira adequada. As pacientes, geralmente retornam à fertilidade dentro de um ano (POLAT et al., 2011).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. A, Perinoet al. Chronic renal failureand endometrial osseous metaplasia: a hypotheticalpathway. **Acta Obstetricia Et GynecologicaScandinavica**, Scandinavica, v. 11, n. 9, p.118-120, maio 2012.
2. CAYUELA, Enrique et al. True osseous metaplasia of the endometrium: the bone is not from a fetus. **American Society For Reproductive Medicine**, Usa, v. 2, n. 9, p.1293-1298, abr. 2009.
3. CREUX, Heleneet al. Fertilité´ apre`sre´ section e´ lectivehyste´roscopique de le´ sions de me´ taplasieoste´ or´de de l´endome´tre. **Gyne´ Cologie Obste´ Trique&Fertilité´**, France, v. 4, n. 8, p.460-464, set. 2010.
4. FAWAD, Saadia. OSSEOUS METAPLASIA OF ENDOMETRIUM —A RARE CAUSE OF MENOMETRORRHAGIA. **J Ayub Med Coll Abbottabad**, Pakistan, v. 24, n. 1, p.22-25, fev. 2012.

5. GULEC, UmranKucukgoz et al. Osseous metaplasia of the endometrium. **Bmj Case Reports**, Eua, v. 7, n. 2, p.222-226, dez. 2010.
6. HANDIGUND, Rs; PATTED, Shobhana. Endometrial osseous metaplasia: Clinicopathological study of a case and literature review. **Journal Of Human Reproductive Sciences**, Bangalore, v. 7, n. 2, p.321-326, fev. 2013.
7. LOUSQUY, Ruben et al. Fertility after hysteroscopic management of osseous metaplasia of the endometrium. **International Journal Of Gynecology And Obstetrics**, France, v. 5, n. 8, p.254-261, nov. 2009.
8. MANZUR, Alejandro; VARELA, Sergio. Extensa metaplasia ósea endometrial y exitoso embarazoespontáneo post tratamiento. Casos clínicos. **RevMed Chile**, Chile, v. 138, n. 9, p.1004-1007, jun. 2010.
9. PARENTE, Raphael Câmara Medeiros et al. Genetic Analysis of the Cause of Endometrial Osseous Metaplasia. **Obstetrics & Gynecology**, Eua, v. 114, n. 9, p.1101-1105, nov. 2009.
10. POLAT, Ibrahim et al. Osseous metaplasia of the cervix and endometrium: a case of secondary infertility. **American Society For Reproductive Medicine**, Usa, p.212-220, jun. 2011.