Diagnóstico diferencial das entesopatias

Parte 4 – Hiperostose esquelética idiopática difusa

Marcelo de Medeiros Pinheiro¹, Thauana Luiza de Oliveira²

DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.4.44-54>

Resumo A hiperostose esquelética idiopática difusa (DISH) é uma condição sistêmica caracterizada pela progressiva calcificação de ligamentos e ênteses, tanto axiais quanto periféricas, e com fisiopatogenia ainda desconhecida. Os principais fatores de risco associados são envelhecimento, obesidade e síndrome metabólica. Na maioria das vezes, o diagnóstico é incidental e realizado por meio de métodos de imagem solicitados por outras condições não relacionadas à DISH. A evolução dos sintomas é lenta, mas pode ser progressiva, incluindo dor torácica, lombar e/ou cervical; rigidez axial e articular; sintomas de compressão radicular (parestesia, claudicação e fraqueza em membros inferiores) e dor mono ou poliarticular. Com relação aos exames laboratoriais, os reagentes de fase aguda estão dentro da normalidade, em geral, e a prevalência do Human Leukocyte Antigen (HLA)-B27 é semelhante à população geral. Embora sem biomarcadores específicos, os marcadores de síndrome metabólica, como elevação da ferritina e insulina, podem estar presentes. O principal método de imagem na DISH é a radiografia da coluna vertebral, que caracteristicamente mostra a presença de calcificação do ligamento longitudinal anterior, com aspecto ondulante, sobretudo no lado direito da coluna torácica. A entesopatia periférica ou extra-axial também pode ser encontrada, particularmente em pés e joelhos. O tratamento é sintomático e baseia-se em analgesia, modulação da dor e reabilitação, bem como o controle do estado de resistência periférica à insulina.

Unitermos Hiperostose esquelética idiopática difusa. Condições patológicas. Quadro clínico. Diagnóstico. Diagnóstico diferencial. Classificação. Tratamento.

DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A hiperostose idiopática esquelética difusa (DISH – *Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis*) é uma doença sistêmica caracterizada pela progressiva calcificação de ligamentos e ênteses, tanto axiais quanto periféricas (CID M48.1)¹. Em 1950, Forestier e Rotés-Querol foram os primeiros a descrever os achados clínicos dessa condição e a denominaram como doença de Forestier

ou hiperostose anquilosante senil, embora achados compatíveis tenham sido encontrados em esqueletos egípcios e em outros estudos de bioarqueologia^{2,3,4}. Em 1976, Resnick e Niwayama descreveram os achados radiográficos e alteraram a terminologia para DISH, estabelecendo, assim, os primeiros critérios classificatórios da doença⁵.

Uma vez que muitos pacientes são assintomáticos e seu curso tende a ser benigno, os dados epidemiológicos da DISH podem

1. Assistente-doutor, coordenador do Setor de Densitometria Óssea, preceptor do Ambulatório de Doenças Osteometabólicas e chefe do Setor de Espondiloartrites da Disciplina de Reumatologia da Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Coordenador da Comissão de Espondiloartrites da Sociedade Brasileira de Reumatologia e presidente da Sociedade Paulista de Reumatologia.
2. Doutoranda do Setor de Espondiloartrites da Disciplina de Reumatologia da Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp).

Correspondência: Dr. Marcelo de Medeiros Pinheiro, mpinheiro@uol.com.br.

Ilustrações: Dr. Francisco Irochima Pinheiro, médico e ilustrador científico. Doutor em Ciências da Saúde pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN). Professor da Disciplina de Oftalmologia (UFRN). Professor da pós-graduação em Biotecnologia da Universidade Potiguar (UnP).

Como citar este artigo: Pinheiro MM, Oliveira TL. Diagnóstico diferencial das entesopatias. Parte 4 – Hiperostose esquelética idiopática difusa. Rev Paul Reumatol. 2020 out-dez;19(4):44-54. DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.4.44-54>.

Os autores não contaram com apoio financeiro.

Os autores declaram não ter interesses associativos, comerciais, de propriedade ou financeiros que representem conflito de interesse nos produtos e empresas descritos neste artigo.

não refletir a sua real prevalência na população geral. Na maioria das vezes, o diagnóstico é incidental e realizado por meio de métodos de imagem solicitados para outras condições não relacionadas com a DISH¹. Baseando-se em alguns estudos que utilizaram radiografias (Rx) como método de imagem, estima-se que ela acometa 10% a 25% dos indivíduos com mais de 50 anos, sendo 2-5 vezes mais frequente em homens^{6,7,8}. Mais recentemente, Atsuhiko *et al.* encontraram maior prevalência (38,7% em homens e 14% em mulheres) em uma coorte de 558 japoneses. No entanto, é importante ressaltar que o método de imagem usado foi a tomografia computadorizada, que tem maior sensibilidade, e como foi realizada por motivos não ortopédicos, teve maior área de abrangência do esqueleto (tórax, abdome e pelve)⁹.

FISIOPATOLOGIA

Embora a DISH seja uma das principais causas de entesopatia na população em geral, sua fisiopatologia ainda é desconhecida e inclui fatores mecânicos, metabólicos, hormonais e, também, relacionados com o envelhecimento propriamente dito, mas com pouco substrato inflamatório¹⁰.

Estudos genéticos não identificaram mutações com implicação direta e que pudessem estar associadas ao aumento da neoformação óssea. Em pacientes japoneses, foram identificados polimorfismos do gene COL6A1, também considerado um fator de risco para uma condição parecida, a ossificação do ligamento longitudinal posterior. O gene COL6A1 codifica a cadeia α do colágeno tipo VI, uma proteína da matriz extracelular que, por servir de sustentação para pré-osteoblastos, osteoblastos e condrócitos, poderia exercer algum papel na neoformação óssea ectópica¹¹.

No entanto, existe uma mais clara associação aos fatores metabólicos, como obesidade, dislipidemia, estados de resistência à insulina e hiperuricemia. Assim, é comum que pacientes com DISH tenham síndrome metabólica (SMet) e maior risco de desfechos cardiovasculares, incluindo infarto agudo do miocárdio, aneurisma de aorta e acidente vascular cerebral. Contudo, ainda não se sabe se a DISH poderia ser considerada um fator de risco cardiovascular independente ou, apenas, mais uma condição associada à SMet^{12,13}.

Sabe-se que a insulina, frequentemente elevada em pacientes com SMet, é capaz de promover a diferenciação *in vitro* de células mesenquimais em condrócitos, bem como da linhagem de osteoblastos¹⁴. Outros fatores que podem estar envolvidos na calcificação ectópica ou ossificação em pacientes com DISH são a elevação sérica e tecidual do hormônio de crescimento e de algumas prostaglandinas, além da redução das concentrações de DKK-1, proporcionando a ativação da via Wnt e consequente aumento da diferenciação de osteoblastos¹⁵. Além disso, outras vias de sinalização de neoformação óssea independente da inflamação podem estar ativadas, tais como a das proteínas morfogenéticas do osso (BMPs – *bone morphogenetic proteins*) ou relacionadas com a somatomedina C, funcionando, inclusive, como potenciais biomarcadores de progressão de doença^{16,17}.

Alguns fatores ambientais também são implicados, como fluoreto e isotretinoína, acitretina e outros derivados da vitamina A (retinóicos), e podem contribuir para a neoformação

óssea em alguns pacientes. Mais recentemente, o tabagismo tem sido implicado em pacientes com doenças que cursam com neoformação óssea e osteoporose concomitante, achados que poderiam ser teoricamente contraditórios, mas que coexistem em várias condições patológicas¹⁹. Assim, todos esses fatores deveriam ser evitados em pacientes acometidos.

Resnick e Niwayama encontraram certo grau de hipervascularização e discreto infiltrado inflamatório em algumas das biópsias avaliadas⁵. Dados histológicos de unidades vertebrais de cadáveres com DISH mostram que, mesmo em fase avançada da neoformação óssea, há predomínio de osso imaturo (*woven bone*), sugerindo a presença de remodelamento ósseo contínuo e maior chance de progressão estrutural da doença e com mineralização secundária posterior. Adicionalmente, não há diferença entre os achados histológicos do disco intervertebral entre esses pacientes e controles, sugerindo menor envolvimento do anulo fibroso²⁰.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A maioria dos pacientes com DISH é totalmente assintomática e o achado radiográfico pode ser incidental. Além disso, ainda é controverso se a dor e rigidez axial e articular estão relacionadas com alterações biomecânicas osteomusculares associadas à ossificação ou uma consequência do envolvimento direto das ênteses axiais e periféricas pelo processo de neoformação óssea e completa anquilose por encarceramento da coluna vertebral¹⁰.

A evolução dos sintomas é variável, mas pode ser progressiva e incapacitante, sendo os mais comuns os seguintes:

- Dor torácica, lombar e/ou cervical. Em geral, de ritmo mecânico ou indeterminado e, mais raramente, de caráter inflamatório;
- Rigidez axial e articular, de duração variável, mas, em geral, que melhora após alguns minutos de movimentação após o repouso prolongado (protocinética);
- Limitação dos movimentos, sobretudo da coluna vertebral;
- Sintomas de compressão radicular ou canal estreito (paresesia, claudicação e fraqueza em membros inferiores);
- Dor mono ou poliarticular e, mais raramente, edema articular.

É comum a presença de dor articular e desconforto à palpação de tecidos adjacentes às articulações e ênteses envolvidas, que são consideradas como manifestações periféricas ou extra-axiais da DISH²¹. Os pacientes podem apresentar alterações osteodegenerativas semelhantes às da osteoartrite (OA) hipertrófica, com predomínio da neoformação óssea, inclusive em sítios que não são acometidos pela OA primária, como articulação glenoumeral, costosternal, cotovelos, metacarpofalângicas, punhos e tornozelos. Em casos mais graves e avançados, pode haver a formação de excrecências ósseas adjacentes a essas articulações^{1,10}.

A entesopatia é uma das manifestações clínicas mais relevantes da DISH, sendo frequente a presença de calcificação de ênteses da pelve (crista ilíaca e região isquiática e peritrocantérica, bem como proximal à inserção dos retos femorais), joelhos (patela), tornozelos e pés (tendão de calcâneo e fáscia plantar).

Pode haver, ainda, a ossificação do tubérculo da tibia, calcâneo e olécrano^{22,23}.

Na coluna vertebral, os sítios mais frequentemente envolvidos são a coluna torácica e cervical. Inicialmente, o envolvimento do ligamento interespinhoso não havia sido descrito e bem caracterizado nas radiografias da coluna, mas o uso de metodologias de imagem mais sensíveis possibilitou o achado de mais esse acometimento axial, que ocasiona limitação da amplitude dos movimentos, sobretudo extensão e rotação²³. Além da dor, rigidez e redução da amplitude de movimento, as alterações osteoproliferativas do ligamento longitudinal anterior (LLA) podem ser tão exuberantes a ponto de causarem obstrução de vias aéreas, disfonia e dificuldade de deglutição em casos mais graves. Adicionalmente, o envolvimento das articulações costovertebrais e costoverbrais pode reduzir a expansibilidade torácica e restringir a ventilação²³. A imobilidade e rigidez da coluna aumentam a fragilidade óssea e podem predispor ao maior risco de fraturas vertebrais²⁴. Assim, o conjunto desses achados, similares aos observados em pacientes com espondilite anquilosante (EA), torna o diagnóstico diferencial um desafio, sobretudo naqueles com início dos sintomas abaixo dos 50 anos.

EXAMES COMPLEMENTARES

Com relação aos exames complementares laboratoriais, sabe-se que a prevalência do HLA-B27 não é maior entre os pacientes com DISH do que a observada na população geral, ao contrário das espondiloartrites (EpA) axiais. A velocidade de hemossedimentação e a proteína-C reativa tendem a ser normais em pacientes com DISH^{25,26}.

O principal método de imagem na DISH é a Rx. As pontes ósseas são mais grosseiras e destacadas do corpo vertebral, de-

corrente da ossificação do LLA e promovendo uma aparência de osteófitos flutuantes ou ondulantes, e contínuos ao longo de, pelo menos, quatro corpos vertebrais contíguos e localizados particularmente no lado direito da coluna torácica (Figura 1). Como eles também têm crescimento vertical, algumas vezes podem ser confundidos com os sindesmófitos da EA, particularmente em pacientes mais jovens, ou ossificação paravertebral em pacientes com psoríase. No entanto, vale ressaltar que os sindesmófitos são mais delicados, delgados e simétricos e surgem do canto vertebral, pois são decorrentes da osteíte e envolvimento do anulo fibroso da unidade vertebral (Figura 1). A ossificação do ligamento longitudinal posterior, interespinhoso e nual também pode ser observada em pacientes com DISH^{23,25}. Na DISH, o disco intervertebral e as articulações interapofisárias e costovertebrais não são acometidas, sobretudo da coluna torácica, um dos achados que se utiliza para o diagnóstico diferencial. No entanto, na coluna lombar pode haver acometimento discal²⁰.

Outro achado interessante é a topografia das lesões ao longo da coluna vertebral. Acredita-se que a DISH acometa primeiramente a coluna torácica, particularmente a região de T8-T10 e, depois, possa ter envolvimento da coluna cervical e/ou lombar. Assim, o acometimento isolado da coluna torácica pode ocorrer em pacientes com DISH, mas, raramente, acontecerá envolvimento da coluna lombar ou cervical sem a torácica²⁷.

Alterações radiográficas podem causar confusão diagnóstica com a DISH, incluindo a ossificação paravertebral, osteófitos de tração e em garra (*claw*) (Figura 1). Na ossificação paravertebral, encontram-se os parassindesmófitos com aspecto em alça de balde ou alça de xícara de chá e são mais comuns em pacientes com artrite psoriásica (APs). Têm aspecto rugoso, grosseiro, pelas múltiplas reações periosteais de remodelação óssea dos pontos

FIGURA 1 Peculiaridades da semiologia da imagem radiográfica de achados de neoformação óssea vertebral (sindesmófitos, osteófitos, ossificação paravertebral e DISH).

Ilustração: Francisco Irochima Pinheiro.

de inserção das ênteses e tecido conectivo próximos ao corpo vertebral, mas não do canto vertebral propriamente dito, como nos sindesmófitos. Além disso, têm aparência não contínua, com lesões “salteadas” em ambos os lados da coluna vertebral, particularmente na coluna torácica. Os dois últimos achados são chave para o diagnóstico diferencial por imagem, uma vez que eles também têm crescimento vertical ($<45^\circ$). Os osteófitos em garra e de tração são muito frequentes na prática clínica diária do reumatologista e estão mais relacionados com alterações biomecânicas da coluna lombar. Diferentemente das outras lesões, o envolvimento discal é mais importante na fisiopatogenia da neoformação óssea, devido ao acometimento e rotura do anulo fibroso com participação do núcleo pulposo e reação óssea em platô vertebral (equivalente às lesões tipo Modic na ressonância magnética). Caracterizam-se pelo crescimento horizontal ($>45^\circ$), prolongando o espaço discal, de aparência grosseira e não linear. O osteófito em garra apresenta uma não união (espaçamento ou *gap*) entre a formação óssea intervertebral superior e inferior correspondente (Figura 1). A degeneração gasosa (sinal de vácuo) é mais comum concomitantemente aos osteófitos do que nas outras condições, incluindo DISH, EA e APs, e é explicada pelo comprometimento discal, bem como o envolvimento das interapofisárias da coluna lombar (OA), sugerindo que o estresse mecânico tenha um papel crucial na topografia desses achados.

Tan *et al.* publicaram, em 2019, interessantes dados sobre a imagem da coluna torácica e lombar de 60 pacientes com EA e observaram que, assim como na DISH, há menor formação de sindesmófitos na margem vertebral adjacente à aorta, evidenciando que fatores mecânicos decorrentes da pulsação da aorta e citocinas e adiponectinas, secretadas pela gordura para-aórtica, poderiam contribuir para a redução da neoformação

óssea adjacente à aorta. Além disso, a progressão da ossificação ocorre em sentido anti-horário à parede vascular da aorta torácica (Figuras 2 e 3)^{28,29}. Do mesmo modo, observa-se que há uma tendência de neoformação óssea da DISH também em se distanciar das carótidas, localizando-se, então, não mais do lado direito da coluna torácica, mas sim na porção mais anterior e central do corpo vertebral da coluna cervical^{30,31}. Todos esses achados da semiologia da imagem são importantes para diferenciarmos de quadros inflamatórios das EpA, sobretudo em pacientes mais jovens e em casos duvidosos de indivíduos com psoríase ou doenças microcristalinas, como a doença por deposição de pirofosfato de cálcio (DDPC) (Tabela 1).

Na descrição original de Resnick, usando a radiografia simples, a articulação sacroilíaca (SI) não deveria estar acometida, mas, se estivesse, somente a porção superior poderia apresentar alterações radiográficas. No entanto, dados mais recentes, sobretudo com o auxílio de métodos de imagem mais sensíveis, como a ressonância magnética, evidenciaram que a entesopatia, o edema de medula óssea e a neoformação óssea também podem acometer essa articulação, particularmente pela presença de pequenas pontes intra-articulares e calcificação da cápsula²³.

A tomografia computadorizada (TC) é considerada o método de imagem padrão-ouro para a identificação de toda a calcificação presente nos mais diversos sítios axiais acometidos pela DISH, mas a radiação ionizante limita o emprego desse método na prática clínica. Por meio de estudos de imagem de Rx e TC, observou-se que os pacientes com DISH podem apresentar progressão radiográfica semelhante àquela observada em pacientes com EA³². No entanto, Yaniv *et al.* demonstraram que pode levar até 10 anos para que o processo de neoformação óssea acometa vários corpos vertebrais consecutivos³³. Mais um ponto

Posição anatômica

FIGURA 2 Topografia da neoformação óssea do ligamento longitudinal da coluna torácica e forma de progressão radiográfica (sentido anti-horário) na DISH.

Ilustração: Francisco Irochima Pinheiro.

Fontes: Kuperus JS, Buckens CF, Šprem J, Cumhur Oner F, De Jong PA, Verlaan JJ. The natural course of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in the thoracic spine of adult males. *J Rheumatol*. 2018;45(8):1116-23. <https://doi.org/10.3899/jrheum.171091>.

Kuperus JS, de Gendt EEA, Oner FC, de Jong PA, Buckens SCFM, van der Merwe AE, et al. Classification criteria for diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: A lack of consensus. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2017;56(7):1123-34. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex056>.

de similaridade observada em pacientes com EA e DISH, o atraso do diagnóstico pela necessidade do tempo para evidenciar os achados radiográficos da neoformação óssea.

Com relação à TC de sacroilíacas (SI), observa-se que as localizações de maior envolvimento são a neoformação óssea da cápsula (ponto similar ao LLA), bem como pontes ósseas intra-articulares no compartimento posterior (maior especificidade), que é mais rico em ênteses fibrosas do que de fibrocartilagem, e pode ser uma importante ferramenta no diagnóstico diferencial com EpA axiais (Tabela 1)³⁴.

Por outro lado, a ressonância magnética (RM) da coluna vertebral e SI podem ser úteis para o diagnóstico diferencial com as EpA, mas ainda carece de mais estudos na DISH³⁵. Exames de RM de corpo inteiro, comparando pacientes com DISH e EA, evidenciaram que pacientes com EA apresentaram

maior frequência de anquilose de facetas e de outros sítios além dos cantos vertebrais, tendo sido também mais prevalentes as lesões de substituição gordurosa na coluna e o edema medular ósseo nas SI, embora também tenham sido encontrados nos casos de pacientes com DISH³⁵. Recentemente, Arad *et al.*, avaliando 156 unidades vertebrais de 10 pacientes com DISH, encontraram lesões de edema da medular óssea em cantos vertebrais de cinco pacientes, além de lesões de substituição gordurosa em oito deles, e indistinguíveis daquelas encontradas em pacientes com EpA axial³⁶. Latourte *et al.*, ao estudarem 53 pacientes com DISH, de acordo com os critérios de Resnick, e média de idade de 65 anos, descreveram que quase 20% deles preencheram os critérios de Nova Iorque modificados e 15,8% tinham os critérios classificatórios ASAS (*Assessment of Spondyloarthritis*) para EpA axiais. Vale a pena

FIGURA 3 Progressão radiográfica cervical em paciente com DISH, após três anos de seguimento clínico.

Fonte: Marcelo Pinheiro. Arquivo pessoal Unifesp/EPM.

TABELA 1 Elementos propedêuticos da semiologia da imagem da radiografia da coluna vertebral e sacroilíacas usados para estabelecer o diagnóstico diferencial da neoformação óssea em pacientes com DISH, osteoartrite primária, espondiloartrites axiais e doença microcristalina por depósito de pirofosfato de cálcio.

DOENÇA	TOPOGRAFIA CV	SI	ACHADOS	DISCO	InterAPOF	EP
DISH	CT>CL>CC	-	Vertical Ondulante Contínuo Anterior Lado D	-, exceto CL	-, exceto CL	++
EpA ax	CL>CT>CC	+++	Vertical Delicado Simétrico	+	+	+++
OA primária	CL>CC	+	Horizontal Grosseiro Osteófitos em garra e tração	+++ (vácuo)	+++	+
DDPC	CT>CC>CL	+ (IA)	Variável e mimetizador	+	+	+

DISH: hiperostose esquelética idiopática difusa; EpA ax: espondiloartrite axial; OA: osteoartrite; CL: coluna lombar; CC: coluna cervical; CT: coluna torácica; SI: sacroilíacas; D: direito; InterAPOF: interapofisárias; IA: intra-articular; EP: entesopatia periférica.

ressaltar que essa amostragem tinha 27,6% de pacientes com psoríase e 24% eram HLA-B27 positivos, achados que poderiam ter causado certo viés de seleção para a maior positividade do método de imagem³⁶. Com relação à RM SI, o sinal de edema ósseo pode estar presente, mas em localização diferente da observada em pacientes com EpA axiais, como a região posterior e a porção da cápsula articular, poupando a região inferior e anterior, que é mais sinovial e mais observada em pacientes com EpA axiais (Figura 4).

A RM da coluna vertebral pode apresentar achados mais inespecíficos e, mais recentemente, os autores têm mostrado alterações discais, incluindo lesões tipo Modic I e II, na coluna lombar. No entanto, a discopatia e o envolvimento facetário não são observados na coluna torácica de pacientes com DISH (Figura 4 e Tabela 1)^{5,37}.

FIGURA 4 Características semiológicas da topografia das lesões da DISH na coluna vertebral e sacroilíacas.

A: anterior; A-L: anterolateral; D: direito; CV: corpo vertebral; SI: sacroilíacas.

Os estudos sobre o papel da ultrassonografia (US) na DISH também são incipientes. A avaliação ultrassonográfica das ênteses periféricas tem mostrado que pode haver algum componente inflamatório, incluindo a presença de *power Doppler* e erosões, antes da calcificação. No entanto, é importante ressaltar que esses achados também podem ser encontrados em pacientes com EpA e com entesopatias relacionadas com causas mecânicas, como em atletas e pacientes obesos³⁸.

CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO

Há, pelo menos, 24 critérios de classificação para a DISH. Na prática clínica diária, não devem ser utilizados para diagnóstico, mas nos auxiliam como guia para alguns achados que aumentam a confiança em nossa hipótese médica e naqueles pacientes com maior probabilidade pré-teste. Os critérios mais conhecidos e usados são os de Resnick e Niwayama, de 1976, que consideram apenas as alterações radiográficas axiais e definem a presença de osteófitos ondulantes grosseiros conectando, pelo menos, quatro corpos vertebrais contíguos, como obrigatório, associada à preservação da altura do disco intervertebral nesses níveis e à ausência de acometimento de articulações interapofisárias e de SI (Figura 5)⁵. Outros critérios mais recentes incluem as entesopatias periféricas e a possibilidade de menos de quatro vértebras, aumentando a sua sensibilidade (Quadro 1). Contudo, todos têm características dicotômicas e não foram capazes de refletir o curso evolutivo da DISH e captar manifestações clínicas e de imagem que pudessem estar associadas a uma fase inicial da doença³⁷.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Os principais diagnósticos diferenciais estão relacionados com as alterações relacionadas ao envelhecimento e àquelas obser-

FIGURA 5 Critérios de Classificação da DISH, propostos por Resnick (1976).

Fontes: Kuperus JS, de Gendt EEA, Oner FC, de Jong PA, Buckens SCFM, van der Merwe AE, et al. Classification criteria for diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: A lack of consensus. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2017;56(7):1123-34. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex056>. Resnick D, Shaul SR, Robins JM. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH): Forestier's disease with extraspinal manifestations. *Radiology*. 1975 Jun;115(3):513-24. <https://doi.org/10.1148/15.3.513>.

vadas em pacientes com síndrome metabólica, além das EpAs em pacientes com idade abaixo de 50 anos (Quadro 2). Assim, a idade é um importante aspecto a ser considerado na avaliação clínica e por imagem nesses pacientes. Além disso, as características propedêuticas clínicas e de imagem podem auxiliar no correto diagnóstico diferencial com as EpAs axiais (Tabela 1).

Alterações ósseas da coluna vertebral relacionadas ao envelhecimento e à osteoartrite (OA), chamadas como “degenerativas”, não devem ser confundidas com a DISH, uma vez que o envolvimento discal e das articulações interapofisárias da coluna lombar são mais relevantes na OA. Além disso, mesmo os pacientes com o diagnóstico correto de EpA axial também podem apresentar essas alterações com o passar do tempo e tornar o diagnóstico diferencial mais desafiador, como foi observado em uma coorte francesa, em que houve essa sobreposição em 70% dos pacientes³⁹.

Outro grande desafio na prática clínica é diferenciar casos de alterações sugestivas de DISH em pacientes com psoríase e possível envolvimento axial e/ou periférico da APs, uma vez que os critérios ainda não são tão claros (Quadro 2) e pode ha-

ver superposição entre eles. Além disso, diferentemente das EpAs axiais, esses pacientes possuem idade um pouco mais avançada, maior prevalência de SMet e as alterações dos exames de imagem podem ser facilmente confundidas quando essa variável (história pessoal ou familiar de psoríase) é incorporada. Isso ocorre porque a topografia semiótica dos achados de imagem não é tão respeitada como naqueles com EpAs axiais e achados atípicos são mais prevalentes nos pacientes com APs, tornando-a uma condição mimetizadora de diversas outras¹⁰.

As doenças microcristalinas, particularmente a DDPC, também devem ser incluídas entre os diagnósticos diferenciais da DISH, embora possa haver superposição entre elas, sobretudo naqueles com envolvimento inflamatório articular e múltiplas entesopatias.

Outros diagnósticos diferenciais menos frequentes incluem a alcaptonúria (ocronose), o hipoparatiroidismo primário e a osteomalácia hipofosfatêmica. A doença ocasionada pelo acúmulo de ácido homogentísico nos tecidos conjuntivos, conferindo-lhes coloração ocre, com calcificação secundária, sobretudo

QUADRO 1 Critérios de classificação da DISH.

	VÉRTEBRAS (NÚMERO E LOCALIZAÇÃO)	ENTESOPATIA PERIFÉRICA	SI
Resnick e Niwayama	4 (T)	Não necessariamente	Ausente
Arlet e Mazieres	3 (T inferior)	Não necessariamente	Ossificação circunvizinha
Utsinger			Não é exclusão
Possível	2 (T-L)	Bilateral, > 2 sítios	
Provável	2 (T-L)	Bilateral	
Definitivo	4 (T-L)	Não necessário	

T: torácica; L: lombar.

Fonte: Mader R, Verlaan JJ, Buskila D. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: Clinical features and pathogenic mechanisms. Nat Rev Rheumatol. 2013;9(12):741-50. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.165>.

QUADRO 2 Principais diagnósticos diferenciais da DISH.

MIMETIZADOR	PREVALÊNCIA	IDADE	SEXO	ANTECEDENTES	COLUNA VERTEBRAL	SACROILÍACAS
DISH	5-45%	> 50	H>M	SMet	T>L>C	Porção superior e anterior, envolvimento isolado da cápsula
EpA axial	0,5-1,5%	< 50	H>M	Achados inflamatórios, HLA-B27, MEA	SI>L>T>C	Porção anterior e inferior predominantemente
APs axial	0,5-1,5%	30-60	H>M	Psoríase, achados inflamatórios	Qualquer topografia	Qualquer topografia
Alcaptonúria (ocronose)	< 1%	< 50	H>M	Urina, esclera e orelhas	Calcificação discal; sem entesófitos	Calcificação; degeneração
Hipoparatiroidismo primário	< 1%	< 50	H>M	Cálcio e PTH ↓	Sindesmófitos	EMO +
Osteomalácia hipofosfatêmica	< 1%	< 50	H>M	Fósforo ↓	DISH-símile	DISH-símile

DISH: hiperostose esquelética idiopática difusa; EpA: espondiloartrites; APs: artrite psoriásica; H: homem; M: mulher; MEA: manifestações extra-articulares; SMet: síndrome metabólica; SI: sacroilíacas; T: torácica; L: lombar; C: cervical; EMO: edema medular ósseo.

da fibrocartilagem, pode ter manifestações axiais (lombalgia crônica) e periféricas (entesopatias e dor e edema de grandes articulações, como ombros, joelhos e quadris) muito semelhantes à DISH e EpAs axiais, mas o achado radiográfico de intenso comprometimento do disco intervertebral, com estreitamento e calcificação, é importante para estabelecer o diagnóstico diferencial (Figuras 6 e 7). O segundo deles tem quadro clínico laboratorial (elevação de reagentes de fase aguda, mas com HLA-B27 negativo) e por imagem (sacroiliíte radiográfica com fusão completa) também bastante semelhante ao da EA. A chave para o diferencial é a hipocalcemia e baixos valores plasmáticos do paratormônio (PTH)⁴⁰. A hipofosfatemia e a elevação da fosfatase alcalina e das fosfatôninas, sobretudo do fator de crescimento fibroblástico (FGF)-23, são os elementos cruciais para o diagnóstico da terceira condição, que se caracteriza por dor crônica (coluna e extremidades), limitação dos movimentos, múltiplas entesopatias e fraturas, bem como neoformação óssea mimetizadora da DISH⁴¹.

TRATAMENTO

O tratamento da DISH é apenas sintomático e inclui abordagem geral (Figura 8) e medidas específicas (Figura 9). No entanto, até o momento, nenhuma medicação foi capaz de intervir direta e especificamente sobre a neoformação óssea característica da doença¹.

À semelhança da osteoartrite e outras condições dolorosas crônicas, podem ser utilizados analgésicos comuns e opioides, além de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) orais, por curtos intervalos de tempo, e tópicos, com duração mais prolongada. A entesopatia periférica pode ser tratada com infiltração local com glicocorticoides, preferencialmente guiada por US¹⁰. O uso sistêmico de glicocorticosteroides deve ser bem avaliado e, quando usado, deve ser muito cauteloso e por menor intervalo de tempo possível, devido à concomitância com SMet e maior risco de fraturas, bem como pela ausência de ensaios clínicos que demonstrem a eficácia desses agentes. Além disso, o uso de moduladores centrais da dor, como antidepressivos tricíclicos e

FIGURA 6 Achados radiográficos vertebrais de paciente com alcaptonúria (ocronose) e intensa calcificação discal.

Fonte: Marcelo Pinheiro. Arquivo pessoal Unifesp/EPM.

FIGURA 7 Achados radiográficos vertebrais de paciente com alcaptonúria (ocronose) e intensa calcificação discal e osteófitos.

Fonte: Marcelo Pinheiro. Arquivo pessoal Unifesp/EPM.

duais (duloxetina), bem como gabapentinoides, podem ser usados no manejo da dor.

A reabilitação, incluindo cinesioterapia, alongamentos, exercícios resistidos, bem como condicionamento cardiorrespiratório, é um ponto central na abordagem não farmacológica desses pacientes, com o intuito de melhorar a dor, mobilidade, função e qualidade de vida. Desse modo, orientações de proteção articular, conservação de energia, redução da sobrecarga sobre as ênteses periféricas, treinamento da propriocepção e equilíbrio devem ser estimulados no manejo clínico desses pacientes¹³.

Além disso, é de extrema importância o incentivo à perda de peso e melhora da qualidade da dieta, com redução do consumo de carboidratos e de alimentos ricos em gordura saturada, assim como da restrição da frutose, sobretudo em bebidas gaseificadas e sucos, com o objetivo de controlar as comorbidades cardiovasculares associadas, principalmente aquelas relacionadas com hiperinsulinemia, que podem contribuir para a progressão da doença¹⁰. Além disso, recomenda-se evitar tiazídicos e betabloqueadores, pois estão associados com piora da resistência à insulina e progressão da neoformação óssea¹.

FIGURA 8 Opções terapêuticas gerais na DISH.

RI: resistência à insulina; ADM: amplitude de movimento; SMet: síndrome metabólica.

Adaptado de: Mader R, Verlaan JJ, Buskila D. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: Clinical features and pathogenic mechanisms. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9(12):741-50. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.165>.

FIGURA 9 Opções terapêuticas específicas na DISH.

Adaptado de: Mader R, Verlaan JJ, Buskila D. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: Clinical features and pathogenic mechanisms. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9(12):741-50. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.165>.

Como o risco de fratura pode estar aumentado em pacientes com DISH, é importante que, particularmente os idosos, sejam avaliados periodicamente quanto ao risco de fratura por meio da densitometria óssea, devendo-se optar pelo estudo do quadril e antebraço quando houver acometimento relevante da coluna lombar, além da prescrição de treinos de fortalecimento muscular global sobretudo do *core* e de membros inferiores (excêntrico), assim como de equilíbrio, com o intuito de manter o olhar ao horizonte, reduzir o risco de quedas e minimizar as modificações posturais e do centro de gravidade individual⁴².

Em raras situações será necessária a abordagem cirúrgica, como em casos de acentuada estenose de canal, bem como naqueles com sintomas de compressão medular ou com a presença de osteófitos gigantes que comprometam a deglutição, fonação ou respiração⁴³. A ressecção cirúrgica do osso neoformado deve ser cautelosa, pois existe o risco de ossificação heterotópica após cirurgia.

Como metodologia em perspectivas futuras, mas ainda sem indicação formal (*off-label*) em pacientes com DISH, destaca-se

a terapia por onda de choque (TOC) em casos de entesopatias periféricas recorrentes e refratárias, à semelhança do que se preconiza em outras condições degenerativas, mecânicas ou pós-traumáticas.

CONCLUSÃO

A DISH é uma condição caracterizada pela neoformação óssea em ênteses, podendo ser sintomática e estar associada à redução da mobilidade e qualidade de vida dos pacientes, particularmente de indivíduos com mais de 50 anos de idade. Representa um grande desafio de diagnóstico diferencial na prática clínica diária, sobretudo em pacientes mais jovens e com psoríase ou alterações biomecânicas ou decorrentes do envelhecimento propriamente dito. Diversos detalhes da propedêutica semiótica da imagem podem auxiliar a estabelecer o diagnóstico mais adequado. No entanto, mais estudos são necessários para o melhor conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos e o manejo clínico desses pacientes que possibilitem modificar o curso da doença.

Referências

- Mader R, Verlaan JJ, Buskila D. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: Clinical features and pathogenic mechanisms. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(12):741-50. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.165>.
- Forestier J, Rotes-Querol J. Senile ankylosing hyperostosis of the spine. *Ann Rheum Dis*. 1950;9(4):321-30. <https://doi.org/10.1136/ard.9.4.321>.
- Saleem SN, Hawass Z. Ankylosing spondylitis or diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in royal Egyptian mummies of 18th -20th Dynasties? CT and archaeology studies. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Dec;66(12):3311-6. <https://doi.org/10.1002/art.38864>.
- Crubézy E, Trinkaus E, Shanidar 1: A case of hyperostotic disease (DISH) in the middle paleolithic. *Am J Phys Anthropol*. 1992;89(4):411-20. <https://doi.org/10.1002/ajpa.1330890402>.
- Resnick D, Niwayama G. Radiographic and pathologic features of spinal involvement in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH). *Radiology*. 1976;119(3):559-68. <https://doi.org/10.1148/119.3.559>.
- Weinfeld RM, Olson PN, Maki DD, Griffiths HJ. The prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) in two large American Midwest metropolitan hospital populations. *Skeletal Radiol*. 1997;26(4):222-5. <https://doi.org/10.1007/s002560050225>.
- Westerveld LA, Quarles Van Ufford HME, Verlaan JJ, Oner FC. The prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in an outpatient population in the Netherlands. *J Rheumatol*. 2008;35(8):1635-8.
- Pappone N, Ambrosino P, Di Minno MND, Iervolino S. Is diffuse idiopathic skeletal hyperostosis a disease or a syndrome? *Rheumatol (United Kingdom)*. 2017;56(10):1635-6.
- Hirasawa A, Wakao N, Kamiya M, Takeuchi M, Kawanami K, Murotani K, et al. The prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in Japan - the first report of measurement by CT and review of the literature. *J Orthop Sci [Internet]*. 2016;21(3):287-90. <https://doi.org/10.1016/j.jos.2016.02.001>.
- Mader R, Verlaan JJ, Eshed I, Jacome BA, Puttini PS, Atzeni F, et al. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH): Where we are now and where to go next. *RMD Open*. 2017;3(1):1-6. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2017-000472>.
- Tsukahara S, Miyazawa N, Akagawa H, Forejtova S, Pavelka K, Tanaka T, et al. COL6A1, the candidate gene for ossification of the posterior longitudinal ligament, is associated with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in Japanese. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005;30(20):2321-4. <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000182318.47343.6d>.
- Zincarelli C, Iervolino S, Di Minno MND, Miniero E, Rengo C, Di Gioia L, et al. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis prevalence in subjects with severe atherosclerotic cardiovascular diseases. *Arthritis Care Res*. 2012;64(11):1765-9. <https://doi.org/10.1002/acr.21742>.
- Glick K, Novofastovski I, Schwartz N, Mader R. Cardiovascular disease in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH): From theory to reality - A 10-year follow-up study. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):1-6. <https://doi.org/10.1186/s13075-020-02278-w>.
- Mueller MB, Blunk T, Appel B, Maschke A, Goepferich A, Zellner J, et al. Insulin is essential for in vitro chondrogenesis of mesenchymal progenitor cells and influences chondrogenesis in a dose-dependent manner. *Int Orthop*. 2013;37(1):153-8. <https://doi.org/10.1007/s00264-012-1726-z>.
- Niu CC, Lin SS, Yuan LJ, Chen LH, Yang CY, Chung AN, et al. Correlation of blood bone turnover biomarkers and Wnt signaling antagonists with AS, DISH, OPLL, and OYL. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):1-8. <https://doi.org/10.1186/s12891-017-1425-4>.
- Tsukamoto S, Kuratani M, Katagiri T. Functional characterization of a unique mutant of ALK2, p.K400E, that is associated with a skeletal disorder, diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Bone*. 2020;137(March):115410. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115410>.
- Denko CW, Boja B, Malemud CJ. Growth hormone and insulin-like growth factor-I in symptomatic and asymptomatic patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH). *Front Biosci*. 2002;7(10):37-43. <https://doi.org/10.2741/denko>.
- Graf SW, Whittle SL. Isotretinoin-induced skeletal hyperostosis. *Springerplus*. 2014;3(1):3-6. <https://doi.org/10.1186/2193-1801-3-698>.
- Oudkerk SF, Mohamed Hoessein FAA, PTHM Mali W, Öner FC, Verlaan JJ, de Jong PA, et al. Subjects with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis have an increased burden of coronary artery disease: An evaluation in the COPDGene cohort. *Atherosclerosis*. 2019;287(May):24-9. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.05.030>.
- Kuperus JS, Westerveld LA, Rutges JPH, Alblas J, van Rijen MHP, Bley RLAW, et al. Histological characteristics of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *J Orthop Res*. 2017;35(1):140-6. <https://doi.org/10.1002/jor.23267>.
- Terzi R. Extraskelatal symptoms and comorbidities of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *World J Clin Cases*. 2014;2(9):422. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v2.i9.422>.
- Resnick D, Shaul SR, Robins JM. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH): Forestier's disease with extraspinal manifestations. *Radiology*. 1975;115(3):513-24. <https://doi.org/10.1148/15.3.513>.
- Mader R, Baraliakos X, Eshed I, Novofastovski I, Bieber A, Jorrit-Jan Verlaan JJ, et al. Imaging of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH). *RMD Open*. 2020;6(1):1-8. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2019-001151>.

24. Hendrix RW, Melany M, Miller F, Rogers LF. Fracture of the spine in patients with ankylosis due to diffuse skeletal hyperostosis: Clinical and imaging findings. *Am J Roentgenol*. 1994;162(4):899-904. <https://doi.org/10.2214/ajr.162.4.8141015>.
25. Olivieri I, D'Angelo S, Palazzi C, Padula A, Mader R, Khan MA. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: Differentiation from ankylosing spondylitis. *Curr Rheumatol Rep*. 2009;11(5):321-8. <https://doi.org/10.1007/s11926-009-0046-9>.
26. Bieber A, Masala IF, Mader R, Atzeni F. Differences between diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and spondyloarthritis. *Immunotherapy*. 2020;12(10):749-56. <https://doi.org/10.2217/imt-2020-0045>.
27. Hiyaama A, Katoh H, Sakai D, Sato M, Tanaka M, Watanabe M. Prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) assessed with whole-spine computed tomography in 1479 subjects. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018;19(1):1-7. <https://doi.org/10.1186/s12891-018-2108-5>.
28. Kuperus JS, Buckens CF, Šprem J, Cumhur Oner F, De Jong PA, Verlaan JJ. The natural course of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in the thoracic spine of adult males. *J Rheumatol*. 2018;45(8):1116-23. <https://doi.org/10.3899/jrheum.171091>.
29. Martens HA, Boks SS. Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis-On the Wrong Side? *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(7):1165. <https://doi.org/10.1002/art.40465>.
30. Bakker JT, Kuperus JS, Kuijff HJ, Oner FC, De Jong PA, Verlaan JJ. Morphological characteristics of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in the cervical spine. *PLoS One*. 2017;12(11):1-11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188414>.
31. Sebro R. Confirmation of the Influence of Descending Aorta on Osteophyte Formation in Dish. *J Clin Rheumatol*. 2018;24(6):351-3. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000698>.
32. Baraliakos X, Listing J, Buschmann J, von der Recke A, Braun J. A comparison of new bone formation in patients with ankylosing spondylitis and patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: a retrospective cohort study over six years. *Arthritis Rheum*. 2012;64(4):1127-33. <https://doi.org/10.1002/art.33447>.
33. Yaniv G, Bader S, Lidar M, Herman A, Shazar N, Aharoni D, et al. The natural course of bridging osteophyte formation in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: Retrospective analysis of consecutive CT examinations over 10 years. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2014;53(11):1951-7. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket335>.
34. Leibushor N, Slonimsky E, Aharoni D, Lidar M, Eshed I. CT abnormalities in the sacroiliac joints of patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Am J Roentgenol*. 2017;208(4):834-7. <https://doi.org/10.2214/AJR.16.16994>.
35. Weiss BG, Bachmann LM, Pfirrmann CWA, Kissling RO, Zubler V. Whole body magnetic resonance imaging features in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in conjunction with clinical variables to whole body mri and clinical variables in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2016;43(2):335-42. <https://doi.org/10.3899/jrheum.150162>.
36. Arad U, Elkayam O, Eshed I. Magnetic resonance imaging in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: similarities to axial spondyloarthritis. *Clin Rheumatol*. 2017;36(7):1545-9. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3617-6>.
37. Kuperus JS, de Gendt EEA, Oner FC, de Jong PA, Buckens SCFM, van der Merwe AE, et al. Classification criteria for diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: A lack of consensus. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2017;56(7):1123-34. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex056>.
38. Mader R, Novofastovski I, Iervolino S, Pavlov A, Chervinsky L, Schwartz N, et al. Ultrasonography of peripheral entheses in the diagnosis and understanding of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH). *Rheumatol Int*. 2015;35(3):493-7. <https://doi.org/10.1007/s00296-014-3190-0>.
39. De Bruin F, Treyvaud MO, Feydy A, De Hooge M, Pialat JB, Dougados M, et al. Prevalence of degenerative changes and overlap with Spondyloarthritis-Associated lesions in the spine of patients from the DESIR cohort. *RMD Open*. 2018;4(1):1-8. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2018-000657>.
40. Korkmaz C, Yaşar Ş, Binboğa A. Hypoparathyroidism simulating ankylosing spondylitis [1]. *Jt Bone Spine*. 2005;72(1):89-91. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2004.08.004>.
41. Slobodin G, Lidar M, Eshed I. Clinical and imaging mimickers of axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47(3):361-8. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.05.009>.
42. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Aug;69(8):1521-37. <https://doi.org/10.1002/art.40137>.
43. Yoshioka K, Murakami H, Demura S, Kato S, Yonezawa N, Takahashi N, et al. Surgical treatment for cervical diffuse idiopathic skeletal hyperostosis as a cause of dysphagia. *Spine Surg Relat Res*. 2018;2(3):197-201. <https://doi.org/10.22603/ssrr.2017-0045>.