

## Querubismo: revisão de literatura

*Nilson Pena*<sup>1</sup>

*Paulo Sérgio Flores Campos*<sup>2</sup>

*Solange Maria de Almeida*<sup>3</sup>

*Francisco Haiter Neto*<sup>3</sup>

*Frab Noberto Bóscolo*<sup>4</sup>

### Resumo

O querubismo é um distúrbio genético que exibe um padrão de hereditariedade autossômica dominante. Sua manifestação ocorre na infância, com múltiplas lesões osteolíticas que resultam em assimetrias faciais grotescas, comprometedoras da integração social de seus portadores. Diferentemente da maior parte das patologias, as análises histológicas das lesões do querubismo são inconclusivas e seu diagnóstico depende do papel decisivo dos exames por imagem. Pretendemos abordar, em caráter revisional, as peculiaridades clínicas, radiográficas e histológicas do querubismo, bem como propor um protocolo de diagnóstico por imagem, com o objetivo de agregar subsídios à conduta diagnóstica a ser adotada. A pertinência da inclusão da displasia fibrosa crânio-facial no diagnóstico diferencial é discutida, realçando-se as diferenças clínico-imagenológicas entre as condições.

**Palavras-chave:** Querubismo. Radiografia panorâmica. Tomografia computadorizada por raios X.

### INTRODUÇÃO

O querubismo é uma lesão benigna, não neoplásica, que acomete os maxilares geralmente de forma simétrica, provocando deformidades faciais que resultam em um quadro clínico ímpar e com sua maior expressão na infância. Seus portadores exibem aumento de volume indolor, firme à palpação, normalmente bilateral, nos terços médio e inferior da face. O abaulamento provoca, em muitos casos, distensão da pele da face e conseqüente depressão da pálpebra inferior, resultando em exposição de uma delgada faixa de esclera abaixo da íris, conferindo aos indivíduos o chamado aspecto de “olhos

voltados para o céu”. Por acometer basicamente crianças, provocar aumento de volume facial simétrico e exibir o aspecto de “olhos voltados para o céu”, essa patologia ficou consagrada na literatura com a denominação de querubismo, numa alusão aos anjos retratados pela arte renascentista.

O padrão histológico exibido pelo querubismo, por si só, não estabelece o diagnóstico definitivo da enfermidade, haja vista a nítida semelhança microscópica com outras patologias, a exemplo do granuloma central de células gigantes e do tumor marrom do

<sup>1</sup> Professor de Radiologia – UESB; Doutorando do Programa em Radiologia – FOP/UNICAMP.

<sup>2</sup> Professor Adjunto de Radiologia – UFBA.

<sup>3</sup> Professores Associados de Radiologia – FOP/UNICAMP.

<sup>4</sup> Professor Titular de Radiologia – FOP/UNICAMP.

#### Correspondência para / Correspondence to:

Nilson Pena

Departamento de Saúde. Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia – UESB.

R. Moreira Sobrinho, S/Nº- Jequeizinho.

45.200-000 Jequié – Bahia – Brasil.

E-mail: nilsonpena@radiologia.odo.br

hiperparatireoidismo. Dessa maneira, de suprema valia são os achados clínicos e radiográficos, que podem fornecer subsídios consistentes para o diagnóstico conclusivo da condição.

Abordaremos aqui, de forma revisional, as peculiaridades clínicas, radiográficas e histológicas do querubismo, bem como as suas características genéticas, com o objetivo de agregar subsídios à conduta diagnóstica a ser adotada para a condição.

## REVISÃO DA LITERATURA

### Etiologia

O querubismo foi primeiramente descrito e nominado “doença cística multilocular familiar dos maxilares”<sup>1</sup>, devido ao fato de apresentar um componente de hereditariedade e exibir múltiplas imagens radiolúcidas em ambos os maxilares. No entanto, análises histológicas<sup>2</sup> invalidaram a hipótese da natureza cística da lesão, o que possibilitou a introdução e sedimentação do termo querubismo, como denominação para a enfermidade.

A partir de relatos prévios de casos de querubismo, foram construídos heredogramas e análises da distribuição desse distúrbio em 21 famílias, visando-se a determinar o padrão de herança dessa condição. O fato de genitores portadores conceberem descendentes afetados e não afetados em igual proporção e a ausência de consangüinidade permitiram sugerir um padrão de hereditariedade dominante. Nos distúrbios genéticos ligados ao sexo, é esperado que apenas as filhas de pai afetado herdem a condição, enquanto os filhos e filhas de mãe afetada herdem o distúrbio em uma razão de 1:1:1:1. Todavia esse padrão não foi observado nos heredogramas das famílias vinculadas ao estudo, o que suscitou a hipótese de hereditariedade autossômica. Notadamente em algumas famílias, filhos de pais supostamente sadios manifestavam a enfermidade, o que possibilitou atribuir ao gene do querubismo uma penetrância reduzida. No sexo masculino, todos os portadores do genótipo apropriado – pelo menos um gene dominante – expressaram a patologia, enquanto no feminino a expressão genética ocorreu com uma frequência de 50% a 70%.<sup>3</sup>

A manifestação variável da enfermidade em portadores de um mesmo genótipo, indo da forma branda à agressiva, confere ao gen uma expressividade variável, viabilizando proposições de classificação do distúrbio em graus.<sup>4</sup> Não obstante há quem saliente que tais tipos de sistemas classificatórios refletem a realidade apenas no momento do exame, tendendo o quadro a alterar-se com a evolução da patologia.<sup>5</sup>

Existe a hipótese de que o querubismo esteja associado ao processo de desenvolvimento da dentição permanente, pois, segundo as experiências do proponente, as lesões manifestam-se durante a odontogênese permanente e tendem a regredir após a irrupção e (ou) extração dos dentes. A justificativa para tal inferência reside na suposição de que a pressão exercida pelos dentes em irrupção é um estímulo irritante que induz à osteólise exacerbada em pessoas geneticamente susceptíveis.<sup>6</sup>

Apesar de alguns autores acreditarem que o querubismo não possui predileção étnica<sup>6</sup>, foi constatado que essa condição é notadamente, infreqüente no Japão, onde menos de uma dezena de casos foram até então relatados.<sup>5</sup>

Mais recentemente, durante a avaliação de famílias comprovadamente portadoras de querubismo, foram realizados mapeamentos gênicos, visando-se a isolar o gen responsável pela condição. Surgiram fortes evidências de que a localização de tal gen seria na banda citogenética terminal do braço curto do cromossomo 4<sup>7</sup>, mais precisamente em 4p16.3.<sup>8</sup>

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

O querubismo é normalmente diagnosticado em crianças, muitas vezes antes dos oito anos de vida, as quais apresentam idade mental compatível com a idade cronológica e referem como principal queixa aumento de volume bilateral dos maxilares. Ante o exacerbado abaulamento dos terços médio e inferior da face, a pele abaixo dos olhos é distendida, provocando, assim, a depressão das pálpebras inferiores. Desse modo, os casos típicos dessa patologia exibem uma delgada faixa de esclera abaixo da íris, conferindo um aspecto de olhar ascendente. A má oclusão é marcante, a distribuição dos dentes

ocorre de maneira irregular, com algumas unidades ausentes e muitas inclusas. São observados ainda traços de envolvimento familiar, já que é comum irmãos exibirem as mesmas características clínicas.<sup>1</sup>

O acompanhamento por trinta e quatro anos de uma família cujos filhos eram portadores de querubismo permitiu o reconhecimento do aspecto de olhar ascendente como secundário, admitindo-se até a possibilidade de sua ausência em alguns casos. Constatou-se ainda que a lesão tende a regredir com o final da adolescência, devolvendo o aspecto normal à face dos pacientes.<sup>6</sup>

O mais comum são os relatos de casos onde se observa a manifestação da lesão em ambos os lados<sup>5, 9, 10</sup>. Todavia, raros são os relatos em que se constatou acometimento unilateral dos maxilares em pacientes portadores de querubismo.<sup>4</sup>

Casos de querubismo considerados como unilaterais carecem de uma investigação mais apurada<sup>6</sup>. Geralmente, nessas situações, o paciente exibe acometimento unilateral na ocasião do exame, mas verifica-se mais adiante, com o transcurso da patologia, o acometimento do lado antes diagnosticado como sadio.<sup>11, 12</sup>

A maioria dos relatos conceitua o querubismo como uma patologia de cunho hereditário. Não obstante, existem alguns relatos em que não é possível estabelecer uma caracterização de herança familiar. Cogita-se que, nas situações em que somente um filho de pais sadios é afetado, o processo decorreria de mutação na célula germinativa de um dos pais. Mas, nas situações em que mais de um filho de pais sadios manifestasse as características de querubismo, tal justificativa seria infundada, devido à probabilidade reduzida de essa mutação repetir-se em uma mesma linhagem. Nessas situações, especula-se que, devido à baixa expressividade da patologia, escapa ao exame clínico o diagnóstico de querubismo em um dos genitores.<sup>3</sup>

Análises bioquímicas do sangue (fosfatase alcalina, cálcio e fósforo), costumeiramente apresentam-se dentro dos padrões de normalidade<sup>11</sup>. Todavia há situações em que foram detectados níveis elevados desses índices, talvez em função

de um provável aumento do metabolismo ósseo durante a fase de crescimento da criança, ou como consequência da própria condição mórbida.<sup>13</sup>

A idade em que o querubismo é diagnosticado depende de sua agressividade, sendo que casos mais severos são diagnosticados na infância, e os mais brandos podem até passar despercebidos. A patologia, amiúde, demonstra-se mais ativa entre os 3 e 7 anos de vida e, extraordinariamente, após a puberdade.<sup>14</sup>

Um caso de comportamento atípico de agressividade foi observado<sup>15</sup> em uma família em que três irmãos eram portadores de querubismo, todos na terceira década de vida. Clinicamente, os pacientes não exibiam deformidade facial marcante, embora os incisivos inferiores apresentassem mobilidade acentuada. A radiografia panorâmica revelou, nos três casos, imagens radiolúcidas na região de sínfise e reabsorção radicular severa dos incisivos, bastante incomum em casos de querubismo. A filha de nove anos de idade de um desses pacientes apresentava um facies tipicamente querúbico, sendo, nesse caso, a hereditariedade o alicerce de fundamentação para o diagnóstico de querubismo.

Suspeita-se que as lesões ósseas que caracterizam o querubismo constituam uma expressão fenotípica comum a outros processos patológicos.<sup>8</sup> Tais suposições baseiam-se em relatos em que foi observada a associação de características do querubismo com síndromes geneticamente distintas, como a síndrome tipo Noonan.<sup>16</sup>

Há o relato de um caso notadamente agressivo que evidencia uma situação ímpar de exoftalmia causada por invasão, pela lesão, da região retrobulbar da cavidade orbitária, o que provocava deslocamento do globo ocular.<sup>17</sup>

## CARACTERÍSTICAS RADIOGRÁFICAS

O querubismo manifesta-se radiograficamente como múltiplas imagens radiolúcidas bem delimitadas, com epicentro na região de gônio, que envolvem a maxila e a mandíbula quase totalmente. Associada ao padrão trabecular totalmente desarranjado, é comum a

presença de diversos dentes inclusos próximos às áreas lesionais. Mesmo nos casos mais severos, em que os maxilares são ostensivamente afetados, os côndilos apresentam-se estruturalmente normais. Normalmente, evidências radiográficas de acometimento de outros ossos do corpo não são encontradas.<sup>4</sup>

Acredita-se que os primeiros sinais de querubismo são radiográficos, embora o diagnóstico conclusivo apenas possa ser fechado quando as características clínicas são condizentes com essa hipótese. Em função da expressividade gênica variável e do caráter involutivo da enfermidade, é preciso atentar para o fato de só ser possível descartar o acometimento dos maxilares com o auxílio de análise radiográfica minuciosa.<sup>6</sup>

A radiografia panorâmica é bastante útil nos casos clássicos de querubismo, uma vez que oferece uma imagem nítida, sobretudo da mandíbula. Por sua vez, a tomografia computadorizada (TC) é que desempenha papel de destaque no diagnóstico de casos de querubismo atípicos, tendo em vista que a TC permite visualizar com precisão o acometimento de todas as estruturas faciais, a exemplo dos seios maxilares e do assoalho de órbita.<sup>18</sup>

Um portador de querubismo foi submetido a uma análise imagenológica apurada, envolvendo radiografias convencionais (panorâmica e telerradiografia), TC, ressonância magnética (RM) e cintilografia óssea. Cortes axiais de TC revelaram a substituição do trabeculado ósseo da mandíbula por uma massa de densidade compatível com tecido mole, que provocava a distensão das corticais vestibular e lingual, sendo essa distensão mais acentuada para a cortical vestibular. O emprego da RM, no caso em voga, permitiu a observação dessas mesmas características, com o diferencial de ser esse um exame não invasivo. Na cintilografia, foram observadas diversas áreas de hipocaptação nos maxilares, sugerindo que o querubismo é uma lesão óssea não neoplásica. Ao final, os autores não advogam avaliação imagenológica tão abrangente, como regra, em casos de querubismo.<sup>5</sup>

O exame por TC de um caso de querubismo atipicamente agressivo demonstrou o acometimento total da maxila e mandíbula,

com exceção dos côndilos, evidenciando diversas zonas de perfuração de cortical. Adicionalmente, foi observada a ocupação parcial dos seios maxilares, o que provocou a compressão das paredes das fossas nasais, ocasionando o seu rechaçamento. Através da porção póstero-lateral dos seios maxilares, a lesão alcançou a região retrobulbar das cavidades orbitárias, deslocando os nervos ópticos para medial e os globos oculares para anterior.<sup>17</sup>

O acompanhamento por trinta e seis anos de duas gerações de diferentes famílias portadoras de querubismo possibilitou o registro de diferentes estágios radiográficos dessa patologia. Foi possível constatar que, a partir da terceira década de vida, começam os sinais radiográficos de involução do processo patológico, que é marcado pelo preenchimento gradual das lesões por tecido ósseo de aspecto normal. Na quarta década, a maxila apresenta aspecto radiográfico de normalidade, enquanto a mandíbula exhibe lojas tenuemente delimitadas e preenchidas por tecido ósseo de padrão trabecular normal. A partir da quinta década, o aspecto radiográfico dos maxilares mostra-se dentro dos padrões de normalidade.<sup>19</sup>

## CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

Histologicamente, os achados do querubismo são de uma lesão muito vascularizada, rica em células gigantes multinucleadas do tipo osteoclástico, lembrando, assim, o tumor de células gigantes.<sup>2</sup>

O termo granuloma reparativo de células gigantes foi introduzido em 1953, para nominar uma lesão distinta, que até então era considerada como tumor de células gigantes. Tal lesão é, histologicamente, indistinguível do tumor marrom do hiperparatireoidismo, sendo possível a diferenciação entre ambas apenas por meio dos achados clínicos.<sup>20</sup> Apesar de não haver diferença histológica significativa entre o querubismo e o granuloma reparativo de células gigantes, as células gigantes do primeiro são geralmente maiores.<sup>4</sup>

Os achados histológicos do querubismo são de uma lesão composta de tecido conjuntivo fibroso frouxo, fibrócitos e fibroblastos jo-

vens, numerosos vasos sanguíneos de baixo calibre (capilares) e células gigantes multinucleadas, espalhadas por todo o espécime. Não são observados, no entanto, indícios de formação óssea.<sup>13</sup>

Visando a testar a hipótese de que as células multinucleadas constitutivas das lesões de querubismo são osteoclastos, foi realizada cultura celular, a partir de amostra tecidual colhida em um paciente com querubismo. Foi possível observar, *in vitro*, a reabsorção óssea decorrente da atividade dessas células, permitindo confirmar que tais células multinucleadas eram, de fato, osteoclastos.<sup>21</sup>

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Há de se considerar, em casos de patologias em que o anátomo-patológico não é conclusivo, o papel decisivo dos exames por imagem no diagnóstico final. Seria recomendável, dessa forma, a observação de um protocolo adequado a cada situação, objetivando a aquisição de imagens as mais elucidativas.

Reconhecemos, na radiografia panorâmica, a imagem convencional indispensável à quase totalidade dos procedimentos-diagnóstico em Odontologia. Embora limitada no que diz respeito à imagem dos maxilares, é insubstituível

na avaliação da mandíbula e deve ser, por isso mesmo, o exame inicial nos casos de diagnóstico clínico presuntivo de querubismo. A TC seria o segundo exame de eleição, dada a possibilidade de delinear com apuro a imagem dos tecidos moles e, sobretudo, do tecido ósseo. Face à expressividade variável da condição, a TC é capaz de definir desde acometimentos mais brandos a manifestações mais severas e agressivas.

Ante a possibilidade de comprometimento poliostótico no querubismo, a displasia fibrosa crânio-facial deve, necessariamente, ser considerada no diagnóstico diferencial. Entretanto as lesões próprias da displasia fibrosa, embora tendam a invadir os seios paranasais, as cavidades orbitárias, e a envolver até os ossos que dão sustentação aos cornetos nasais, são lesões expansivas que tendem a preservar as corticais. A deformidade facial, conseqüente à expansão óssea, não produz, na displasia, um facies característico. E a tendência à estabilidade, com o avanço da idade, também é observada na displasia, muito embora aqui não haja involução da lesão. Por fim, ao contrário do querubismo, podemos definir claramente, na TC, a presença de áreas mineralizadas na intimidade do tecido fibroso displásico.

## *Cherubism: review of the literature*

### *Abstract*

*This review aimed at reporting on cherubism, a hereditary form of benign fibro-osseous lesion thought to be inherited as an autosomal dominant trait with a great deal of variability in its expression. Bone lesions begin in early childhood as multiple litic areas of characteristic expansile slow-growing development that lead to severe facial deformity. As the patient reaches puberty the lesions stabilize but the disfigured appearance (characteristic cherubistic facies) jeopardizes the patient's social relationship. Considering the critical role played by image-based examinations where pathological anatomy is inconclusive, we have proposed, as part of the diagnostic approach, taking first the panoramic radiograph and finally the CT as definitive examination. The appropriateness of including the craniofacial fibrous dysplasia in the differential diagnosis is discussed, with emphasis on the clinical and image differences between the conditions.*

**Keywords:** *Cherubism. Panoramic radiograph. X-rays computed tomograph.*

## REFERÊNCIAS

1. JONES, W.A. Familial multilocular cyst disease of the jaws. *Am. J. Cancer*, Lancaster, v.17, p.946-950, 1933.
2. JONES, W.A.; GERRIE, J.; PRITCHARD, J. Cherubism: a familial fibrous dysplasia of the jaws. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, St. Louis, v.5, n.3, p.292-305, 1952.
3. ANDERSON, D.E.; MCCLENDON, J.L. Cherubism: hereditary fibrous dysplasia of the jaws. I. Genetic considerations. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, St. Louis, v.15, p.5-16, 1962. Suppl.2.
4. SEWARD, G.R.; HANKEY, G.T. Cherubism. *J. Oral Surg.*, Chicago, v.10. n.9, p.952- 74, 1957.
5. HITOMI, G.; NISHIDE, N.; MITSUI, K. Cherubism: diagnostic imaging and review of the literature in Japan. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, St.Louis, v.81, n.5, p.623-628, 1996.
6. JONES, W.A. Cherubism: a thumbnail sketch of its diagnosis and a conservative method of treatment. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, St. Louis, v.20, n.5, p.648-653, 1965.
7. TIZIANI, V. et al. The gene for cherubism maps to chromosome 4p16. *Am. J. Hum. Genet.*, Chicago, v.65, n.1, p.158-166, 1999.
8. MANGION, J. et al. The gene for cherubism maps to chromosome 4p16.3. *Am. J. Hum. Genet.*, Chicago, v.65, n.1, p.151-157, 1999.
9. MCCLENDON, J.L.; ANDERSON, D.E.; CORNELIUS, E.A. Cherubism : hereditary fibrous dysplasia of the jaws. II. Pathologic considerations. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, St. Louis, v.15, p.17-42, 1962. Suppl.2.
10. VALIATHAN, A.; PRASHANTH, VK. Cherubism: presentation of a case. *Angle Orthod.*, Appleton, v.67, n.3, p.237-238, 1997.
11. ARNOTT, D.G. Cherubism: an initial unilateral presentation. *Br. J. Oral Surg.*, London, v.16, n.1, p.38-46, 1978.
12. JONES, W.A. Further observations regarding familial multilocular cystic disease of the jaws. *Br. J. Radiol.*, London, v.11, n.124, p.227-241, 1938.
13. ZACHARIADES, N. et al. Cherubism. *Int. J. Oral Surg.*, Copenhagen, v.14, n.2, p.138-145, 1985.
14. AYOUB, A.F.; EL-MOFTY, S.S. Cherubism: report of an aggressive case and review of the literature. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, Philadelphia, v.51, n.6, p.702-705, 1993.
15. KALANTAR MOTAMEDI, M.H. Treatment of cherubism with locally aggressive behavior presenting in adulthood: report of four cases and a proposed new grading system. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, Philadelphia, v.56, n.11, p.1336-1342, 1998.
16. ADDANTE, R.R; BREEN, G.H. Cherubism in a patient with Noonan's syndrome. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, Philadelphia, v.54, n.2; p.210-213, 1996.
17. TIMOSCA, G.C. et al. Aggressive form of cherubism: report of a case. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, Philadelphia, v.58, n.3, p.336-344, 2000.
18. CAVEZIAN, R. et al. Radiological examinations in cherubism: value of computed tomography in two cases. *J. radiol.*, Paris, v.62, n.6/7, p.373-376, 1981.
19. VON WOWERN, N. Cherubism: a 36-year long-term follow-up of 2 generations in different families and review of the literature. *Oral Surg. Oral Méd. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, St. Louis, v.90, n.6, p.765-772, 2000.
20. JAFFE, H.L. Giant-cell reparative granuloma, traumatic bone cyst, and fibrous (fibro-oseous) dysplasia of the jawbones. *J. Oral Surg.*, Chicago, v.6, n.1, p.159-175, 1953.
21. SOUTHGATE, J. et al. Study of the cell biology and biochemistry of cherubism. *J. Clin. Pathol.*, London, v.51, n.11, p.831-837, 1998.

Recebido em / Received: 13/09/2004

Aceito em / Accepted: 15/12/2004