

TRATAMENTO DE REFRATURA DA TÍBIA EM PACIENTE COM PICNODISOSTOSE: RELATO DE CASO

TREATMENT OF TIBIAL REFRACTURE IN A PATIENT WITH PYCNODYSTOSIS: CASE REPORT

DANIELA SANTINI, ANDERSON FERNANDO SILVA DOS SANTOS, CRISTIANE TONOLI VELOZO DE ANDRADE

RESUMO

A picondisostose é uma doença rara do metabolismo ósseo causada por mutações do gene da catepsina K localizado no cromossomo 1q21. A doença provoca aumento da massa óssea associada a fragilidade, podendo ocorrer fraturas com maior frequência. Apresenta-se aqui o caso de um paciente de 10 anos de idade, com diagnóstico prévio de picondisostose que vinha sofrendo fraturas recidivantes dos membros inferiores. Como a criança já havia sofrido com prolongados períodos de imobilização gessada previamente, foi proposto tratamento com fixador externo tipo Ilizarov, proporcionando maior independência para a criança, deambulação precoce além de manutenção da mobilidade articular do joelho e tornozelo. Foi proporcionado melhor qualidade de vida para o paciente e familiares, sendo alcançado o objetivo final do tratamento com satisfatória consolidação óssea.

DESCRITORES: PICNODISOSTOSE, DOENÇAS METABÓLICAS ÓSSEAS, FRATURAS, TÉCNICA DE ILIZAROV

ABSTRACT

Pycnodysostosis is a rare disease of the bone metabolism caused by mutations in the gene encoding for cathepsin K, located on chromosome 1q21. The disease causes an increased bone mass associated with bone fragility, so fractures may occur more frequently. The case of a 10-year-old patient with a previous diagnosis of pycnodysostosis, who had suffered recurrent fractures of the lower limbs, is presented. As the child had previously suffered from prolonged periods of plaster cast immobilization, Ilizarov treatment was proposed, providing greater independence for the child with early walking, and also maintaining joint mobility of the knee and ankle. A better quality of life was provided for the patient and family, and the final treatment goal was achieved with satisfactory bone consolidation.

KEYWORDS: PYCNODYSTOSIS, METABOLIC BONE DISEASES, FRACTURES, ILIZAROV TECHNIQUE

INTRODUÇÃO

O metabolismo ósseo é fundamental no desenvolvimento esquelético da criança. Defeitos metabólicos, nessa fase, podem determinar má formações de difícil tratamento na vida adulta¹. A suspeita clínica e o diagnóstico precoce das doenças que afetam o turnover ósseo são de vital importância para evitar sequelas futuras e possibilitar uma melhor qualidade de vida ao paciente². Entre as enfermidades raras que afetam o metabolismo ósseo encontra-se a picondisostose, patologia genética autossômica recessiva, causada por alteração no cromossomo 1q21³. Nesse local é produzida a enzima lisossomal Catepsina K, que participa na reabsorção óssea por osteoclastos⁴.

Esse déficit enzimático provoca alterações esqueléticas que cursam com baixa estatura, aumento da massa óssea associada a fragilidade, alterações dentárias, displasia das clavículas, aplasia das falanges terminais e braquidactilia. Os defeitos nos ossos da face incluem ângulo mandibular obtuso, fronte proeminente, retardo fechamento fontanelas e suturas cranianas separadas⁵. A doença da forma que é conhecida hoje, foi descrita em 1962 por Maroteaux e Lamy⁶ sem predileção por sexo⁷. É conhecida também como síndrome de Toulouse-Lautrec, famoso pintor francês que era portador da mutação genética (Henri Marie Raymond de Toulouse-Lautrec-Monfa 24 novembro de 1864 – 9 setembro 1901).

INSTITUIÇÃO

Grupo de Doença Osteometabólica do Hospital Municipal Ouro Verde - SP

RELATO DE CASO

Paciente, 10 anos, sexo masculino, encaminhado do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) para o Complexo Hospitalar Prefeito Edivaldo Orsi (Hospital Municipal Ouro Verde) para tratamento de fratura da tíbia direita, em 06 de Outubro de 2018.

Diagnóstico de picnodisostose feito e confirmado por investigação genética realizada na própria UNICAMP, onde fazia seguimento desde os quatro anos de idade.

A suspeita clínica inicial da doença deu-se pelas características físicas do paciente, principalmente pelas mãos pequenas e o não fechamento da sutura craniana sagital, aos dois anos de idade. Foi encaminhado apenas para o tratamento da fratura, pois manteria o seguimento ambulatorial para acompanhamento da picnodisostose na UNICAMP.

Paciente já com história prévia de duas fraturas de tíbia, uma no lado direito e outra no lado esquerdo. No caso, a fratura descrita neste trabalho era a segunda a ser tratada na tíbia direita. As fraturas anteriores foram tratadas com imobilização gessada tipo cruropodálica. Em 17 dezembro de 2018, a imagem radiográfica da tíbia, mostrava uma consolidação parcial, então realizou retirada da imobilização e o mesmo passou a usar o tubo gessado suropodálico com salto, até 20 de março de 2019 quando apresentou consolidação completa na imagem radiográfica de segmento ambulatorial, paciente seguiu acompanhamento em nosso ambulatório.

Em 18 de maio de 2019 o paciente apresentou nova fratura de tíbia esquerda após trauma leve em sua residência. Mediante o sofrimento do longo processo do tratamento com gesso, fez com que os pais buscassem outra opção para o tratamento, o qual a criança pudesse ficar mais independente. Foi proposto então a fixação da fratura com fixador externo circular, modelo consagrado pelo ortopedista russo Gravit Ibrahimovic Ilizarov, o fixador de Ilizarov. Opção aceita pela família pela possibilidade de deambulação precoce e manter a mobilidade da articulação do joelho e do tornozelo.

Programada então a cirurgia para o dia 18 de junho de 2019, onde foi feita uma redução fechada e indireta da fratura que foi fixada com o fixador externo circular tipo Ilizarov.

Paciente apresentou excelente resultado com esse método de tratamento. Em 26 de novembro de 2019 foi observada consolidação adequada em consulta de segmento ambulatorial e programado a retirada do fixador de Ilizarov para 17 de dezembro de 2019.

Após a retirada, paciente manteve acompanhamento ambulatorial por mais alguns meses e recebeu alta.

DISCUSSÃO

O balanço entre a formação e reabsorção óssea é vital para a manutenção do esqueleto⁴. A catepsina K é uma enzima lisossomal que degrada o colágeno tipo I ao formar um complexo com o sulfato de condroitina⁴. Apenas esse complexo é capaz de fazer a degradação da tripla hélice do colágeno tipo I da matriz óssea. O sulfato de condroitina desestabiliza a tripla hélice e a catepsina K faz a proteólise propriamente dita⁴.

A picnodisostose é uma doença autossômica recessiva do cromossomo 1q21. Nesse caso, existe um bloqueio no peptídeo terminal que promove a ativação enzimática por causa da translocação⁸. Essa condição foi descrita pela primeira vez em 1923 como uma forma clínica incomum de acondroplasia. Da forma como é conhecida hoje foi descrita por Maroteaux e Lamy em 1962⁶ e desde então menos de 200 casos foram descritos na literatura⁹.

A incidência é de 1.7 por milhão de nascimentos com distribuição igual entre os sexos. Aproximadamente 20% dos casos têm relação com consanguinidade¹⁰.

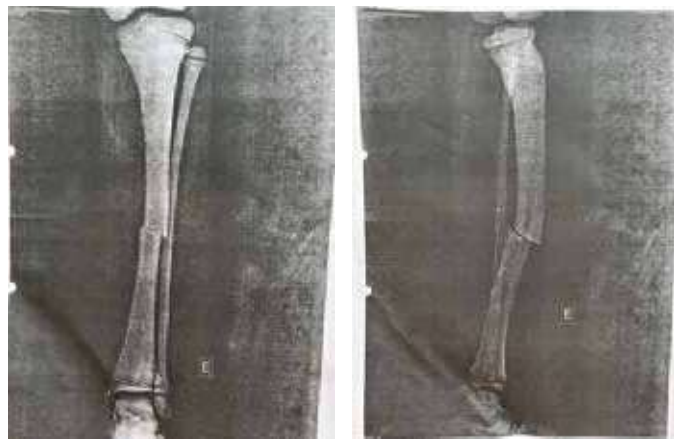


Imagem 1: Imagem radiográfica da perna esquerda, em anteroposterior e perfil, evidenciando uma fratura diafisária de tíbia. (18 de maio de 2019).

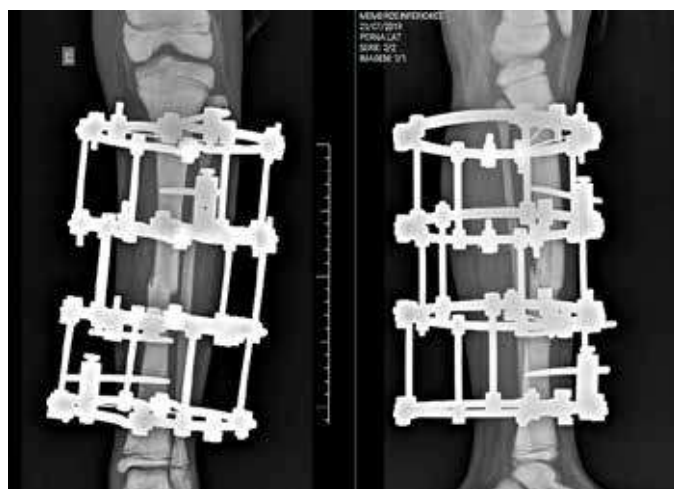


Imagem 2: Imagem radiográfica do pós-operatório imediato de fixação da tíbia esquerda, em anteroposterior e perfil (18 de junho 2019), mostrando a fixação externo circular.



Imagem 3: Imagem radiográfica da perna esquerda, em anteroposterior e perfil, com o fixador externo circular, evidenciando consolidação total da fratura (16 de dezembro de 2019).

Nessa patologia, o colágeno tipo 1 se acumula na forma de fibrilas não digeridas nos lisossomos⁴ causando uma reabsorção óssea incompleta gerando ossos rígidos e frágeis³. Além disso, outras proteínas como osteopontina e osteonectina também são reabsorvidas pela catepsina K⁹.

As principais alterações decorrentes dessa displasia esquelética são baixa estatura, osteoesclerose, com fragilidade óssea, hipoplasia mandibular, ângulo mandibular obtuso, atraso no fechamento das fontanelas, suturas cranianas separadas, alterações na formação dentária, displasia das clavículas e aplasia das falanges terminais⁵.

A catepsina K também participa na ativação ou degradação hormonal que inclui o metabolismo da glicose e, portanto, a doença pode estar associada à obesidade⁹.

Estar ciente dessas alterações é crucial para pediatras, endocrinologistas, geneticistas e ortopedistas, pois, a solicitação da genotipagem é importante no diagnóstico correto e manejo adequado da doença². Além disso, o diagnóstico precoce possibilita melhor qualidade de vida ao paciente². Além dos conhecimentos genéticos e bioquímicos, as características clínicas e radiográficas ainda são as bases diagnósticas da picnodisostose⁵.

Com base nas alterações clínicas e radiográficas, os principais diagnósticos diferenciais são acondroplasia/hipocondroplasia, disostose cleidocranial e osteopetrose².



Imagem 4: Imagem radiográfica da perna esquerda, em anteroposterior e perfil, evidenciando a consolidação completa da fratura de tíbia, após a retirada do fixador de circular (17 de dezembro de 2019).

Deficiência de GH também tem sido descrita e pode estar associada à hipopituitarismo decorrente da compressão óssea na sela túrsica⁵.

Quanto ao tratamento das fraturas, em crianças, o tratamento conservador é eficaz na maioria dos casos, visto que o potencial de consolidação óssea se encontra preservado. O tratamento cirúrgico facilita a reabilitação e o retorno às atividades habituais, no entanto, tecnicamente pode ser mais difícil devido às alterações tanto na anatomia quanto na rigidez acompanhado de fragilidade óssea¹¹.

Em casos de canais estreitos e ossos com deformidades a osteossíntese com placa podem ser a melhor opção para evitar possíveis complicações¹¹.

A escolha do implante correto, o número adequado de brocas bem afiadas e a irrigação com solução salina são cuidados necessários para esse tipo de caso¹¹.

Em relação à reposição do hormônio do crescimento, há poucos estudos em relação ao tempo de tratamento, dosagem

e resposta ao tratamento apesar de serem encontrados níveis baixos de hormônio do crescimento e IGF-1 em um número significativo de pacientes¹⁰.

Portanto, não existe uma opção de tratamento específica para essa condição e o tratamento é apenas de suporte através da prevenção de fraturas e avaliação de condições associadas. A higiene dental e a visita regular aos profissionais de saúde são importantes na prevenção de complicações³. As cáries e a dificuldade na higiene dental fazem com que esses pacientes frequentemente necessitem extrações dentárias e desenvolvam osteomielites de mandíbulas¹².

Além disso, insuficiência respiratória e apneias obstrutivas são comuns entre esses pacientes devido a retrognatia e glossoptose que são conseqüências da má formação mandibular¹².

A picondisostose é uma doença rara, aparentemente heterogênea com apresentação clínica variável que pode trazer repercussões em vários órgãos e sistemas do organismo. O diagnóstico precoce e o tratamento multidisciplinar são importantes na prevenção das complicações e melhora da qualidade de vida do paciente.

Devido às condições de esclerose com fragilidade e deformidades ósseas a escolha do implante e o tratamento cirúrgico são desafiadores para o ortopedista que deve preferir o tratamento conservador quando possível e se preparar adequadamente quando optar pela cirurgia com a escolha da melhor técnica e implantes de acordo com a individualidade do caso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rojas PI, Niklitschek NE, Sepúlveda NF. Multiple long bone fractures in a child with pycnodysostosis. A case report. *Arch Argent Pediatr* 2016;114(3):e179-e183 / e179. PMID: 27164353. DOI: 10.5546/aap.2016.e179
2. Berenguer A, Freitas AP, Ferreira G, Nunes JL. Unusual association of diseases/symptoms A child with bone fractures and dysmorphic features: remember of pycnodysostosis and craniosynostosis. *BMJ Case Rep*. 2012 Nov 21;2012:bcr2012006930. doi: 10.1136/bcr-2012-006930.
3. Mahmoudi A, Bouabdallah Y. Pycnodysostosis presented with tibial shaft fracture (2020). *Pan African medical journal* 35 1-5. DOI: 10.11604/pamj.2020.35.5.8581
4. Zhenqiang L, Wu-Shiun H, Escalante-Torres CR, Gelb BD, Bromme D. (2002) Collagenase activity of cathepsin K depends on complex formation with chondroitin sulfate *J Biochem* 277, 28669-28676. PMID: 12039963. DOI: 10.1074/jbc.M204004200
5. Quesado R, Montenegro Jr RM, Araripe FFA, Corrêa RV. Pycnodysostosis: report of two cases (2003) *Arq Bras Endocrinol Metab* 47 95- 101. vol.47 no.1 São Paulo Feb. 2003 <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302003000100015>
6. Maroteaux P, Lamy M. Pycnodysostosis. *Presse Med* 1962;25:999-1002. PMID: 14470123
7. Xue Y, Cai T, Shi S, et al. Clinical and animal research findings in pycnodysostosis and gene mutations of cathepsin K from 1996 to 2011. *Orphanet J Rare Dis*. 2011 May 10;6:20. doi: 10.1186/1750-1172-6-20.
8. Roy S, Chakraborty SD, Biswas S. Not all pycnodysostosis-related mutants of human cathepsin K are inactive – crystal structure and biochemical studies of an active mutant I249T. *EBS J*. 2018 Nov;285(22):4265-4280. doi: 10.1111/febs.14655. Epub 2018 Sep 26.
9. Razmara E, Azimi H, Bitaraf A, Daneshmand M.A., galehdari M., Dokhanchi M., - Esmaeilzadeh- Gharedaghi E., Garshasbi M., Whole- exome sequencing identified a novel variant in na Iranian patient affected by pycnodysostosis (2019). *Mol Genet Genomic Med*. 2020 Mar;8(3):e1118.

doi: 10.1002/mgg3.1118. Epub 2020 Jan 15.

10. Kochar IPS, Sethi A, Ahamad A. A novel variant c.847T>C in CTSK gene leading to pycnodysostosis: A case report. *Clin Med Insights Case Rep*. 2019 Apr 1;12:1179547619837234. doi: 10.1177/1179547619837234. eCollection 2019.
11. Romans M, Sambandam B, Moses J, Pragash M. A rare case of pycnodysostosis: technical difficulties in managing long bone fractures. *Clin Orthop Trauma*. Mar-Apr 2020;11(2):332-338. doi: 10.1016/j.jcot.2018.09.012. Epub 2018 Sep 26.
12. Aghili H, Tabatabaci SMA, Moghadam MG. Case report: Clinical and radiographic features of pycnodysostosis with emphasis on dentofacial problems. *Hindawi Case reports in dentistry* 1-5. Case Rep Dent. 2017;2017:4352485. doi: 10.1155/2017/4352485. Epub 2017 Nov 26.