

HIPEROSTOSE ESQUELÉTICA IDIOPÁTICA DIFUSA NA COLUNA CERVICAL TRATADA COM HARPAGOPHYTUM PROCUMBENS

DIFFUSE IDIOPATHIC SKELETAL HYPEROSTOSIS IN CERVICAL SPINE TREATED WITH HARPAGOPHYTUM PROCUMBENS

IAGO DIB CUNHA, DAVI VELOSO CORREIA, DIOGO DA SILVA AMORIM, JOÃO VICTOR SILVA RIBEIRO, LIA RAQUEL ALMEIDA FILIZOLA DE ABREU, YASMIN ALVES DE PAULA, FREDERICO BARRA DE MORAES

RESUMO

A Hiperostose Esquelética Idiopática Difusa (DISH) é caracterizada como uma doença crônica de prevalência em torno de 10% na população acima de 50 anos e acomete preferencialmente o esqueleto axial, levando a uma ossificação contínua de ligamentos e ênteses. Apesar de geralmente assintomática, a neoformação óssea na coluna cervical, torácica e lombar pode resultar em complicações, como dor, manifestações otorrinolaringológicas e rigidez da coluna. A formação de osteófitos na região cervical é geralmente prevalente em idosos acima de 60 anos, acometendo em torno de 10-30% dessa população, porém apenas 6-30% desses casos a manifestação de sintomas, como a disfagia, está presente. O objetivo do presente estudo é relatar o caso incomum de paciente feminina em idade avançada com acometimento extenso da ossificação do ligamento longitudinal anterior, formando pontes em múltiplas vértebras das colunas cervical, torácica e lombar. O acometimento cervical superior observado, com presença da ossificação entre C0, C1 e C2, é um achado pouco frequente em pacientes com DISH, sendo uma complicação importante da doença que pode cursar com disfagia e distúrbios respiratórios restritivos. Comorbidades, como hipertensão, diabetes tipo 2 e obesidade são fatores presentes que possivelmente aumentam a progressão da doença e dificultam o tratamento. A prescrição do extrato seco 5% do fitoterápico *Harpagophytum procumbens* se mostrou interessante no controle da dor da paciente e alívio de sintomas, compondo uma estratégia promissora para redução do uso crônico de medicamentos potencialmente danosos para idosos, como anti-inflamatórios não esteroidais.

DESCRIPTORES: HIPEROSTOSE ESQUELÉTICA IDIOPÁTICA DIFUSA; ENTESOPATIA; DOR CRÔNICA; FITOTERAPIA; HARPAGOPHYTUM PROCUMBENS.

ABSTRACT

Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis (DISH) is characterized as a chronic disease with a prevalence around 10% in the population over 50 years of age and preferentially affects the axial skeleton, leading to continuous ossification of ligaments and entheses. Although generally asymptomatic, bone neoformation in the cervical, thoracic and lumbar spine can result in complications such as pain, otorhinolaryngological manifestations and spinal stiffness. Osteophytes in the cervical region is generally prevalent in elderly people over 60 years of age, affecting around 10-30% of this population, but only 6-30% of these cases symptoms such as dysphagia are present. The aim of the present study is to report the unusual case of an elderly female patient with extensive involvement of the ossification of the anterior longitudinal ligament, forming bridges in multiple vertebrae of the cervical, thoracic and lumbar spine. The upper cervical involvement observed, with the presence of ossification between C0, C1 and C2, is an infrequent finding in patients with DISH, being an important complication of the disease that can lead to dysphagia and restrictive respiratory disorders. Comorbidities such as hypertension, type 2 diabetes and obesity are factors that possibly increase the progression of the disease and make treatment difficult. The prescription of dry extract 5% of the herbal medicine *Harpagophytum procumbens* proved to be interesting in controlling the patient's pain and relieving symptoms, composing a promising strategy for reducing the chronic use of potentially harmful medications for the elderly, such as non-steroidal anti-inflammatory drugs.

KEYWORDS: DIFFUSE IDIOPATHIC SKELETAL HYPEROSTOSIS; ENTESOPATHY; CHRONIC PAIN; PHYTOTHERAPY; HARPAGOPHYTUM PROCUMBENS.

INTRODUÇÃO

Descrita inicialmente como “Hiperostose na Coluna Vertebral” ou Doença de Forestier, a Hiperostose Esquelética Idiopática Difusa (DISH) é uma condição sistêmica caracterizada pela formação de osso maduro ectópico, definida pela presença de pelo menos três pontes ósseas na coluna anterolateral oposta à aorta ou pelo acometimento de ossificações em três níveis vertebrais sucessivos ou quatro vértebras contíguas. Apenas em 1975, esse termo foi utilizado por Resnick et al. ao descrever seus achados radiológicos, cujas manifestações abrangiam o esqueleto periférico ⁽¹⁾ Está localizada de forma difusa pelo corpo, podendo estar associada a ossificação das ênteses no esqueleto periférico.

Com predomínio no sexo masculino, a DISH é uma doença crônica de prevalência em torno de 10% na população acima de 50 anos, sendo raramente descrita em pacientes com menos de 50 anos. Acomete preferencialmente o esqueleto axial, levando a uma ossificação contínua de ligamentos. Seu diagnóstico é feito, principalmente, por métodos de imagem do esqueleto axial e periférico, por radiografias ou tomografias computadorizadas ^(1,2).

A condição se apresenta, na maioria dos casos assintomática, e complicações comuns com o decorrer do acometimento da doença são dor, redução da mobilidade articular, rigidez, e disfagia. Além disso, a DISH aumenta o risco de fraturas instáveis da coluna vertebral e pode ser um indicativo de doença metabólica adjacente ⁽³⁾.

A patogênese ainda não é completamente compreendida. Sugere-se que há uma remodelação contínua na formação de uma ponte óssea de um corpo vertebral ao corpo vertebral adjacente, provavelmente influenciada por fatores genéticos, vasculares, metabólicos e mecânicos. A doença está associada a idade avançada, sexo masculino, obesidade, aterosclerose e diabetes mellitus ^{(1) (4)}.

O tratamento da condição é sintomático e empírico, não havendo ainda medicações que atuem especificamente no controle da neoformação óssea característica da doença. Podem ser usados analgésicos comuns, anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) por curto intervalo de tempo, bisfosfonatos e moduladores centrais da dor, como os antidepressivos tricíclicos e gabapentinoides. Além disso, fisioterapia, controle das comorbidades, dieta e terapia alternativa também auxiliam na diminuição de sintomas associados à doença, especialmente em idosos com idade avançada que não podem fazer uso de AINES por longo período ^(4,5).

O objetivo deste trabalho é relatar um caso incomum de DISH com acometimento de ossificação em região cervical superior que desenvolveu complicações decorrentes da progressão da doença e foi tratada com terapia alternativa com

extrato de *Harpagophytum procumbens* (Garra do Diabo) para alívio das dores, apresentando melhora evidente do quadro clínico.

RELATO DE CASO

Paciente de 86 anos, sexo feminino, caucasiana, hipertensa, obesa (IMC: 33,17) e pré-diabética, foi admitida em uma clínica de Goiânia com queixa de dor crônica na coluna cervical, dorsal e lombar (EVA: 4; DN4: 2). Ao exame físico, observou-se limitação dos movimentos em flexo-extensão de toda a coluna e testes de Schober, Gaenslen e Patrick-Fabre negativos.

O exame de densitometria óssea revelou aumento de massa óssea em região lombar, com T-score L1-L4 igual a +2,3, e valores dentro do padrão de referência para o colo femoral, com T-score igual a +0,6 (figura 1). Densitometria óssea do quadril direito com aumento de densidade T-score colo do fêmur = +0,6, e do fêmur total = +0,1 (figura 2).

Radiografias da coluna cervical, dorsal e lombar em perfil (figura 3), evidenciaram ossificação do ligamento longitudinal anterior (LLA) em múltiplos níveis, sugerindo o diagnóstico de DISH, além de uma ossificação entre C0, C1 e C2 (figura 4).

Disfagia e desconfortos respiratórios significativos não foram relatados no caso. Paciente encontra-se em uso de losartana (50mg 12/12h) e metformina (500mg 12/12h) para tratamento das comorbidades e foi medicada com extrato seco 5% de *Harpagophytum procumbens* (Garra do Diabo) - via oral, 400mg, até 3 vezes ao dia - para alívio das dores decorrentes da doença, apresentando melhora evidente do quadro.

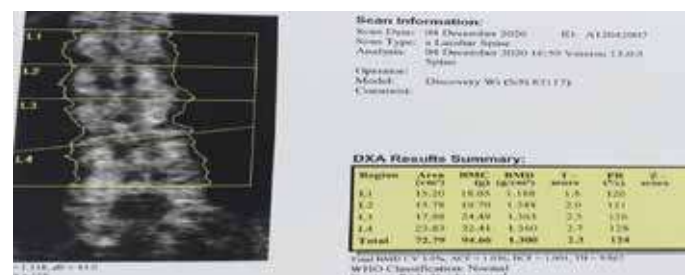


Figura 1 – Densitometria óssea da coluna lombar com aumento de densidade T-score L1L4 = + 2.3.

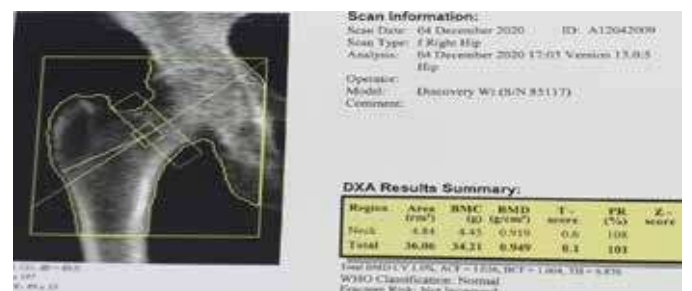


Figura 2 – Densitometria óssea do quadril direito com aumento de densidade T-score colo do fêmur = +0,6, e do fêmur total = +0,1.

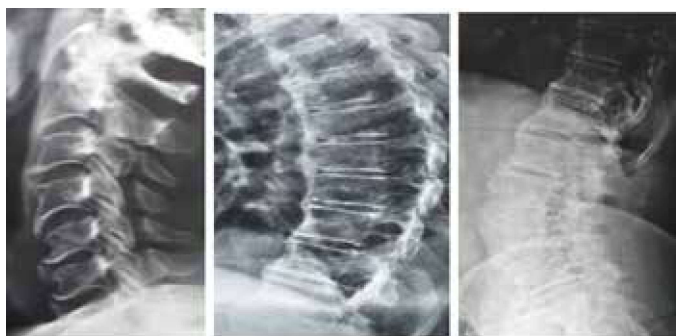


Figura 3 – Radiografias da coluna cervical em perfil, dorsal e lombar em perfil, evidenciaram ossificação do ligamento longitudinal anterior em múltiplos níveis, sugerindo o diagnóstico de DISH.



Figura 4 – Radiografias da coluna cervical em perfil e ântero-posterior com ossificação entre C0, C1 e C2.

DISCUSSÃO

Estudos epidemiológicos de indivíduos com DISH no Brasil ainda são escassos, o que dificulta uma análise de prevalência em território nacional, além de prejudicar a caracterização do perfil dos pacientes atendidos para essa doença no país. Isso pode estar associado ao quadro clínico crônico predominantemente assintomático da condição, além de uma falta de consenso nos seus critérios diagnósticos.

Em uma revisão sistemática qualitativa com 24 artigos para classificação diagnóstica da doença, o único critério relatado em todos foi a presença de hiperostose da coluna vertebral perceptível radiograficamente e a neoformação óssea, formando ponte na parte anterior de múltiplas vértebras ⁽⁶⁾.

Resnick e Niwayama, ao definirem os critérios para determinação da doença em 1975, estipularam que os casos de DISH seriam aqueles que cursassem com ossificação ou calcificação de ligamentos anterolaterais fluindo ao longo de pelo menos quatro vértebras contíguas; preservação da altura dos discos intervertebrais com ausência de degenerações; e sem presença de anquilose apofisária ou acometimento sacroilíaco ⁽⁷⁾. Esse modelo é o mais utilizado pelos autores para definição da condição e foi o mais adequado para o caso apresentado, porém as principais limitações estão associadas ao diagnóstico tardio da DISH, por descrever achados em fase já avançada ou terminal da doença, o que compromete a abordagem terapêutica da condição.

Um novo sistema de pontuação para descrever a mobilidade da coluna lombar, o Mata score modificado, que avalia a extensão da ossificação do LLA em indivíduos com DISH, é útil na abordagem do prognóstico de pacientes, além de auxiliar na conduta adequada para cada caso. Trata-se de um sistema que varia sua pontuação de 0 a 3 de acordo com a gravidade do quadro, sendo 0 a ausência de ossificação do LLA; 1, ossificação presente acometendo menos de metade da altura do disco intervertebral; 2, ossificação presente atingindo mais da metade da altura do espaço intervertebral; e 3, completa ossificação do LLA, formando uma ponte entre as vértebras ⁽⁸⁾. Assim, graus mais avançados de DISH cursam com scores mais elevados na avaliação desse sistema, estando associado à diminuição acentuada da amplitude de movimento da coluna lombar nos indivíduos acometidos.

Em um estudo retrospectivo de coorte com 281 pacientes que realizaram exames de imagem de toda a coluna vertebral e foram admitidos em hospital para realização de procedimento cirúrgico foi observada uma prevalência de DISH de acordo com os critérios de Resnick e Mata score de 25,6% (n=72), com aumento da frequência com a idade e predominância de acometimento torácico, a nível de T7-T11, em mais de 80% dos casos ⁽⁹⁾. Em outro estudo de coorte realizado na cidade de Obuse, Japão, com 411 idosos estratificados pela idade e sexo uma prevalência da doença de 17,5% (n=72) foi observada e os fatores independentes associados à condição foram densidade mineral óssea (OR: 19.1), sexo masculino (OR: 2.88) e hipertensão arterial (OR: 1.93) ⁽¹⁰⁾.

Comorbidades em pacientes com DISH são comuns e geralmente as principais estão associadas a síndrome metabólica, obesidade, diabetes tipo 2, hipertensão e hiperuricemia. Diversos estudos sugerem que níveis diminuídos de inibidores da via wingless/ β -catenin (Wnt), como a proteína 1 relacionada ao Dickkopf (DDK-1) e a esclerostina estão associados à fisiopatologia da doença, pelo fato da ativação aumentada dessa via estar ligada à neoformação óssea, com a criação de um ambiente pró-osteogênico que induz a diferenciação de células desse tecido ^(4,5,11). Valores aumentados mais de 2 pontos acima de zero na análise do T-score da densitometria óssea de coluna lombar da paciente do caso sugerem ossificação heterotrófica local e estão associados ao maior risco de fraturas vertebrais ⁽¹¹⁾.

Em estudo que revisou radiografias da coluna cervical, torácica e lombar por um período superior a 10 anos em base de dados da Oregon Health and Science University foram analisados 188 pacientes com diagnóstico de DISH, dos quais 149 preenchem os critérios de Resnick completos e 39 não o possuíam. Foram observadas prevalências de 45% (n=68), 35% (n=53) e 8% (n=12) para acometimento lombar, torá-

co e cervical da ossificação do LLA, respectivamente, o que sugere predominância da doença a níveis lombar e torácico em relação a região cervical. Ainda no mesmo estudo, fatores de risco e comorbidades nos pacientes com DISH foram avaliadas, sendo observado que, de 193 indivíduos analisados com o diagnóstico da doença, 67% (n=129) possuíam dores crônicas nas costas, 21% (n=41) eram hipertensos, 12% (n=24) com hiperlipidemia, 11% (n=22) tinham diabetes tipo 2, 6% (n=12) com gota e 74% (n=143) eram do gênero masculino (12). Assim, a suspeita diagnóstica de DISH deve ser investigada principalmente em homens idosos com queixa de dores crônicas nas costas, acometimento lombar e torácico da ossificação do LLA em radiografias e presença de comorbidades, como obesidade, hipertensão e diabetes.

Não existem medicamentos atualmente que atuem no controle da progressão da doença, porém a abordagem multifatorial envolvendo fisioterapia e exercícios para aumento da mobilidade articular, fortalecimento e prevenção de quedas; dieta pobre em gordura saturada e com restrição de frutose; e terapia alternativa para alívio das dores ósseas presentes no curso da doença são medidas que ajudam a melhorar a qualidade de vida do paciente, especialmente aqueles em idade avançada ^(4,5). *Harpagophytum procumbens* (HP) é uma planta nativa da África com propriedades analgésicas e anti-inflamatórias conhecidas e já utilizada na abordagem de doenças degenerativas osteoarticulares, como a osteoartrite. Estudos clínicos em humanos avaliaram que extratos de HP, prescritos por 8 a 16 semanas na dosagem de 50-60 mg do principal componente ativo, o harpagosídeo, diminuíram os sintomas de dor e limitação de movimento em indivíduos com osteoartrite de joelho e quadril. Sugere-se, por meio de estudos *in vitro*, que essa ação é justificada pela diminuição da síntese de mediadores inflamatórios através da supressão da liberação de óxido nítrico induzido e inibição da ciclo-oxigenase 2, com redução da atividade da via NF- B e consequente diminuição do estado pró-inflamatório (13). Assim, apesar de nenhum estudo ter avaliado a eficácia de HP no tratamento sintomático da DISH, o fitoterápico compõe uma estratégia alternativa promissora na abordagem de doenças osteoarticulares, podendo auxiliar na diminuição de sintomas em pacientes com rigidez de movimento e dor crônica na coluna acometidos pela doença.

O caso apresentado descreve um quadro incomum de paciente feminina em idade avançada com acometimento extenso da ossificação do LLA, formando pontes em múltiplas vértebras das colunas cervical, torácica e lombar (score 3). A formação de osteófitos na região cervical é geralmente prevalente em idosos acima de 60 anos, acometendo em torno de 10-30% dessa população, porém apenas 6-30% desses casos a manifestação de sintomas, como a disfagia, está presente

(referencia). O acometimento cervical superior observado no caso, com presença de ossificação de LLA entre C0, C1 e C2, é um achado pouco frequente em pacientes com DISH, sendo uma complicação importante da doença que pode cursar com disfagia e desordens respiratórias restritivas. Comorbidades, como a hipertensão, diabetes tipo 2 e obesidade são fatores presentes que possivelmente aumentam a progressão da doença e dificultam o tratamento. A prescrição do extrato do fitoterápico HP se mostrou interessante no controle da dor da paciente e alívio de sintomas, compondo uma estratégia promissora para redução do uso crônico de AINES, que podem causar toxicidade renal, especialmente em idosos em idade avançada.

REFERÊNCIAS

1. Kuperus JS, Mohamed Hoessein FAA, de Jong PA, Verlaan JJ. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: Etiology and clinical relevance. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2020;34(3):101527. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2020.101527>
2. 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.
3. Mader R, Verlaan JJ, Buskila D. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: Clinical features and pathogenic mechanisms. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2013;9(12):741-50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2013.165>
4. 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.
5. Pinheiro M de M, Oliveira TL de. Diagnóstico diferencial das entesopatias. Parte 4 – Hiperostose esquelética idiopática difusa. *Rev Paul Reumatol*. 2020;(2020 out-dez;19(4)):44-54.
6. 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.
7. Pulcherio JOB, Velasco CMM de O, Machado RS, de Souza WN, de Menezes DR. Forestier's disease and its implications in otolaryngology: Literature review. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2014;80(2):161-6.
8. Murakami Y, Morino T, Hino M, Misaki H, Imai H, Miura H. A Scoring System for Anterior Longitudinal Ligament Ossification of the Lumbar Spine in Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis: Relationship Between the Extent of Ligament Ossification and the Range of Motion. *Glob Spine J*. 2021;0-5.
9. Toyoda H, Terai H, Yamada K, Suzuki A, Dohzono S, Matsumoto T, et al. Prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in patients with spinal disorders. *Asian Spine J*. 2017;11(1):63-70.
10. Uehara M, Takahashi J, Ikegami S, Tokida R, Nishimura H, Sakai N, et al. Prevalence of Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis in the General Elderly Population. *Clin Spine Surg A Spine Publ*. 2020;33(3):123-7.
11. Fassio A, Adami G, Idolazzi L, Giollo A, Viapiana O, Bosco E, et al. Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis (DISH) in Type 2 Diabetes: A New Imaging Possibility and a New Biomarker. *Calcif Tissue Int* [Internet]. 2021;108(2):231-9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00223-020-00768-2>
12. Tripathi M, Rajmohan D, Quirk C, Beckett B, Choi D, Rich-Garg N, et al. Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis, Associated Morbidity, and Healthcare Utilization: A University Hospital Experience. *J Clin Rheumatol*. 2020;26(3):104-8.
13. Dragos D, Gilca M, Gaman L, Vlad A, Iosif L, Stoian I, et al. Phytomedicine in joint disorders. *Nutrients*. 2017;9(1):1-18.