



RELATO DE CASO

OSTEOPETROSE INFANTIL: RELATO DE CASO

INFANTILE OSTEOPETROSIS: CASE REPORT

Vanessa Teodoro Laureano, Ana Beatriz Dantas Silva, Lucas Alves Fernando Laurindo, Thais Maria de Sena Araujo Nogueira, Isadora Bueno Moraes Boaventura, Frederico Barra Moraes.¹

Resumo

O objetivo do presente trabalho é realizar um relato de caso de osteopetrose infantil maligna em criança de 7 anos e 7 meses, destacando os principais tipos, diagnóstico e tratamento da doença. No exame de densitometria óssea do corpo inteiro do paciente é possível observar diversas áreas com aumento de densidade, sobretudo na cabeça, coluna vertebral e membros inferiores, de modo que as densidades são classificadas em baixa e média. No quadril, é possível verificar uma região com alta densidade óssea. Densitometria óssea na coluna apresentando BMD de L1 = 1.664 g/cm², L2 = 1.615 g/cm², L3 = 1.549 g/cm², L4 = 1.514 g/cm² e Total de L1-L4 = 1.576 g/cm².

Descritores: Osteopetrose, ossos de mármore, hereditariedade, transplante de medula óssea.

Abstract

The objective of the present study is to report a case of malignant infantile osteopetrosis in a child aged 7 years and 7 months, highlighting the main types, diagnosis and treatment of the disease. In the examination of bone densitometry of the whole body of the patient it is possible to observe several areas with increased density, especially in the head, spine and lower limbs, so that the densities are classified as low and medium. In the hip, it is possible to check a region with high bone density. Bone densitometry in the spine showing BMD of L1 = 1,664 g/cm², L2 = 1,615 g/cm², L3 = 1,549 g/cm², L4 = 1,514 g/cm² and total L1-L4 = 1,576 g/cm².

Keywords: Osteopetrosis, marble bones, heredity, bone marrow transplantation.

INTRODUÇÃO

A osteopetrose, também conhecida como doença dos ossos de mármore, é conhecida como uma doença esquelética rara que leva ao aumento da densidade e fragilidade óssea.¹ Existem múltiplas formas de osteopetrose baseadas em herança genética autossômica dominante e recessiva.¹ A forma autossômica recessiva também é conhecida como osteopetrose infantil e apresenta sintomas variados com base na mutação.¹ Esta doença é devida à disfunção dos osteoclastos, que são células especializadas na quebra e absorção do osso, levando a um aumento da massa óssea.¹ Isso levará a um acúmulo de massa óssea com arquitetura anormal composta de supercrescimento ósseo, tornando os ossos mais suscetíveis a fraturas.²

Embora não existam métodos para prevenir a osteopetrose, existem algumas opções de tratamento apresentadas ao paciente que variam de acordo com a gravidade da doença e o estado do paciente.² Suplementos de vitamina D e C são normalmente

oferecidos ao paciente para estimular os osteoclastos, o que pode ajudar a diminuir ou reverter as complicações da osteopetrose.² Interferon gama-1b também é um tratamento conhecido que usa hematopoiese para aumentar a reabsorção óssea e melhorar drasticamente a função leucocitária a longo prazo.²

O diagnóstico é estabelecido por: análise de mutações, quadro clínico e radiografias ósseas.³ As radiografias mostram sinal característico de aumento da densidade óssea e aspecto osso sobre osso, auxiliando no estabelecimento do diagnóstico.³ Pacientes com osteopetrose requerem abordagem de equipe multidisciplinar em seu tratamento, a fim de avaliar e monitorar cuidadosamente a progressão da doença.³ O único tratamento que comprovadamente altera o curso da doença é o transplante de medula óssea de células tronco hematopoéticas de doadores idênticos ao antígeno leucocitário humano (HLA).³ No entanto, o transplante de medula óssea pode não ser benéfico para todos os pacientes devido à diversidade de causas subjacentes

¹Liga Acadêmica de Anestesia e Dor da FM – UNIFAN.



da doença.¹ O prognóstico da osteopetrose é variável de acordo com o tipo e gravidade da doença.⁴ A expectativa de vida reduzida está associada ao tipo grave de osteopetrose infantil.⁴ Como resultado da supressão da medula óssea, a maioria das crianças morre na primeira década de vida.⁴

É de fundamental importância o reconhecimento precoce da doença pelos pediatras, já que quanto mais cedo for realizado o transplante menor serão as sequelas neurológicas e maiores as chances de cura.^{1,3,4} O manejo desses pacientes se concentra em garantir uma boa qualidade de vida para os pacientes e suas famílias por meio do gerenciamento de sintomas e cuidados paliativos.^{14,20} O objetivo do presente estudo é realizar um relato de caso de fratura devido à osteopetrose em uma criança de 7 anos e 7 meses, destacando as principais causas, diagnóstico e tratamento da doença.

RELATO DE CASO

Paciente, 7 anos e 7 meses, sexo masculino. Realizou exame de densitometria óssea devido a fratura no antebraço e quadril direito e investigação das condições do diagnóstico de osteopetrose. Ao exame físico: peso: 22 kg, altura: 122 cm, índice de massa corporal (IMC): 21,5 kg/m². Não evidencia outras comorbidades, e não tem antecedentes familiares com o mesmo diagnóstico.

No exame de densitometria óssea do corpo inteiro (Figura 1) do paciente é possível observar diversas áreas com grande aumento de densidade.

O paciente também realizou exame de densitometria óssea na coluna (Figura 2) apresentando BMD de L1 = 1.664 g/cm², L2 = 1.615 g/cm², L3 = 1.549 g/cm², L4 = 1.514 g/cm² e Total de L1-L4 = 1.576 g/cm².

DISCUSSÃO

A osteopetrose infantil é um distúrbio genético raro e grave que acomete a primeira infância e é frequentemente fatal. Trata-se de uma doença óssea metabólica com alterações genéticas que levam a um distúrbio funcional na produção de osteoclastos levando ao aumento da densidade e fragilidade óssea.⁸ Foi descrita pela primeira vez no ano de 1904 pelo médico Ginecologista e Radiologista Albers-Schonberg que realizou a descrição da forma benigna da doença observando o aumento da densidade radiológica do esqueleto e foi chamada de doença de Albers-Schonberg ou doença do “osso de mármore”.⁵

O crescimento ósseo é dependente do processo de homeostase do organismo que garante o equilíbrio entre a produção de células especializadas: os osteoblastos que são células mesenquimais responsáveis pela produção da matriz óssea e os osteoclastos cuja função é a reabsorção do osso estando intimamente envolvidas com o processo de desmineralização e absorção da matriz óssea levando ao acúmulo de massa óssea com arquitetura anormal tornando os ossos mais frágeis e passíveis de fraturas.³ Na osteopetrose, os osteoclastos tornam-se incapazes de reabsorver o osso tornando-o mais denso e excessivamente petrificado.²

Foram catalogados 04 subtipos da Osteopetrose: Infantil, benigna, intermediária e deficiência da anidrase de carbono tipo II.⁹ A forma autossômica dominante (doença de

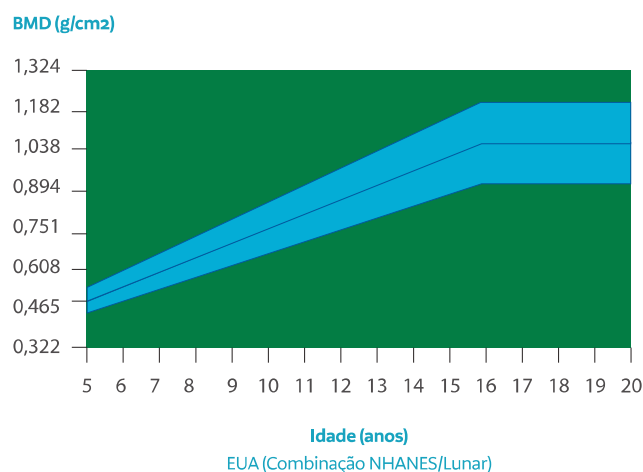
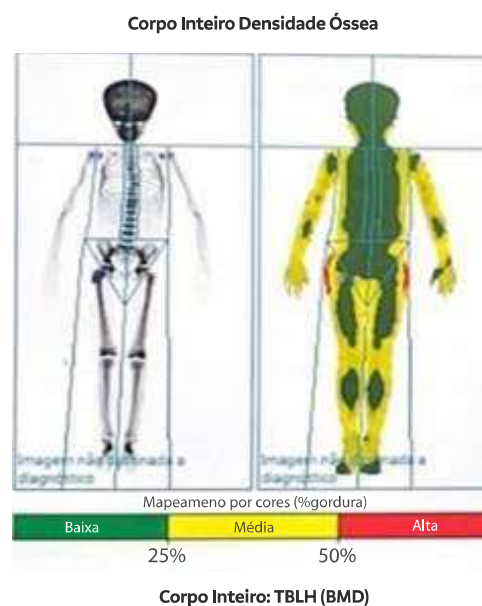


Figura 1. Densitometria óssea do corpo inteiro com densidade mineral óssea (BMD) igual a 2.164 g/cm² na cabeça e grande aumento da densidade.

Albers-Schönberg), geralmente é assintomática e possui curso benigno, sendo caracterizada por um achado incidental em radiografia. Já a forma autossômica recessiva (IMO) é mais fatal.² Os vários genes envolvidos com a osteopetrose infantil incluem CLCN7, OSTM1, TCIRG1, TNFSF11, PLEKHM1 e TNFRSF11A.¹

Dentre as alterações genéticas, a forma infantil pode ser classificada em osteopetrose autossômica recessiva, osteopetrose autossômica dominante e osteopetrose ligada ao cromossomo X, sendo essa a sua forma recessiva a mais grave devido ao maior número de genes afetados.⁸

As características clínicas relacionadas à osteopetrose variam de acordo com o gen afetado, sendo que a osteopetrose autossômica recessiva manifesta-se logo no nascimento com achados que podem englobar fraturas graves, redução do crescimento, comprometimento do nervo óptico, anemia grave e com expectativa de vida máxima de 10 anos. A osteopetrose autossômica intermediária acontece na primeira infância e

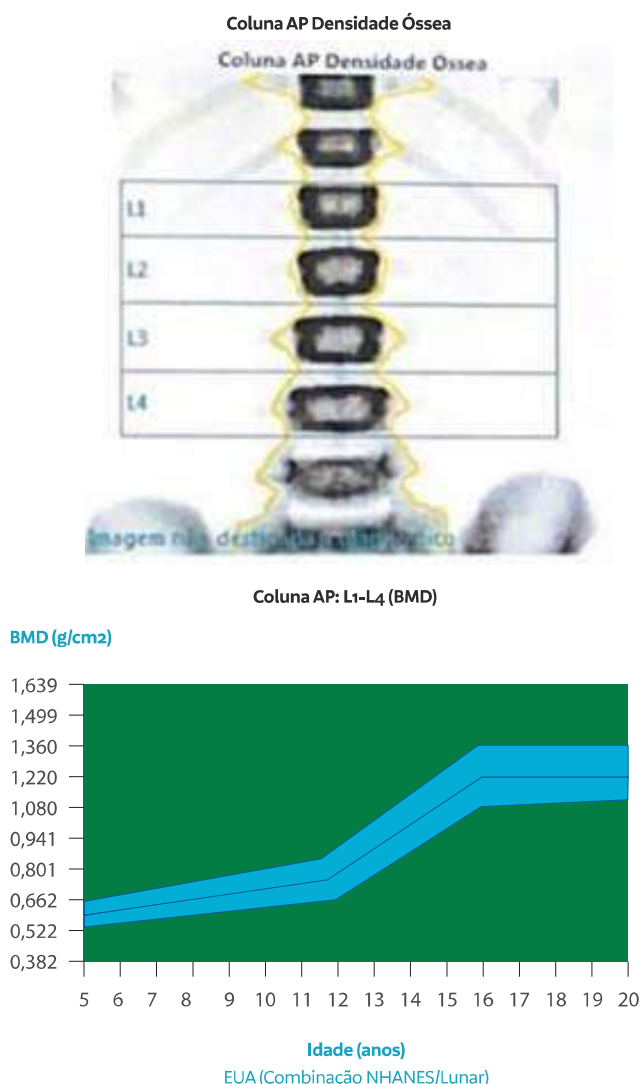


Figura 2. Densitometria óssea da coluna lombar com grande aumento da densidade.

apresenta fraturas de menor gravidade, anemia leve, ocasionalmente ocorrem alterações visuais e a expectativa de vida é normal. A osteopetrose autossômica dominante tipo II geralmente ocorre no início da adolescência e manifesta-se com escoliose, osteomielite da mandíbula, osteoartrite do quadril e raramente ocorre compressão de nervos cranianos.¹⁰

Os sintomas da osteoporose podem variar de acordo com a gravidade, a probabilidade do aumento da medula óssea pode desencadear macrocefalia e morfologia craniofacial alterada consequentemente enfraquecendo o osso resultando sua fragilidade e maiores possibilidades de fraturas e osteomielite.¹¹

Os pacientes que apresentam a forma autossômica recessiva da doença apresentam sintomas variados de acordo com o gene afetado. Os sintomas mais comuns são protuberância frontal, depressão da ponte nasal, protrusão mandibular,⁹ além das modificações esqueléticas, os pacientes apresentam alterações hematológicas, hepáticas e nervosas, que se não forem tratadas a criança pode ir a óbito antes dos 10 anos de idade.⁸

Estima-se que a osteopetrose infantil afeta mundialmente cerca de 1 a cada 200.000 nascidos vivos,¹ sendo notadamente mais observada na região da Costa Rica (3,4:100.000).¹²

Dentre as manifestações clínicas a que mais se manifesta são as alterações hematológicas que desencadeiam uma incompetência medular progressiva que evolui para anemia grave,⁵ sendo uma causa frequente de mortalidade.³ A hepatoesplenomegalia é decorrente das alterações hematopoiéticas extramedulares compensatórias.⁵

As manifestações neurológicas resultam do estreitamento e supercrescimento dos forames cranianos, compressão dos nervos espinhais e dos principais vasos sanguíneos que passam pelo crânio.⁹ Essa compressão dos nervos ópticos, auditivos e facial causando deficiência visual, auditiva, paresia facial sendo a hidrocefalia uma complicação pouco frequente.¹²

Outras complicações dessa síndrome incluem macrocefalia, déficit de crescimento, hipocalcemia levando a convulsões tetânicas,⁹ redução dos níveis de paratormônio (PTH),¹ que evoluem para hiperparatireoidismo secundário e raquitismo⁹ problemas dentários e atraso no desenvolvimento.¹³ Mesmo com o tratamento adequado, as crianças diagnosticadas maligna raramente sobrevivem mais de anos e aqueles que sobrevivem apresentam grandes morbidades.³ As crianças apresentam características fenotípicas já no primeiro ano de vida como macrocefalia e protuberância frontal,⁸ sendo que a presença de ruído respiratório anormal ruidosa devido ao comprometimento das coanas e mandíbulas que se manifesta já no primeiro mês de vida.⁵

As alterações imunológicas remetem a alta incidência de infecções secundárias decorrentes das alterações nos números de monócitos, neutrófilos, diminuição da atividade das Células Natural Killer e plaquetopenia severa (<16.000/mL) sendo então necessário a reposição de múltiplas transfusões de eritrócitos e plaquetas.⁵

O diagnóstico da osteopetrose só pode ser confirmado através de estudos genéticos que confirmam a mutação no gen TCIRG1 que leva a mudança da leitura e gera a formação de um códon prematuro que ocasiona a mudança de leitura dos outros códons com a adição de 4 aminoácidos.⁵

Estudos moleculares envolvendo a Nexina 10 (SNX10) evidenciou a sua participação em várias condições patológicas como cânceres e distúrbios esqueléticos como a osteopetrose.¹⁴ A SNX10 pertence à família de proteínas de membrana que medeiam a ligação e o tráfego de fosfoinosítídeos que estão relacionados com várias funções celulares tais como crescimento celular, proliferação, diferenciação, mobilidade, sobrevivência e tráfego intracelular, e quando se encontram alteradas, podem estar envolvidos em câncer, atuando no desenvolvimento de tumores.¹⁴

A nexina 10 está relacionada com o desenvolvimento da osteopetrose, pois está presente em várias células e tecidos incluindo os osteoclastos, ossos e dentes e está relacionada com a codificação de uma proteína de 210 resíduos de aminoácidos. Quando há mutações na estrutura da SNX10 resulta na formação defeituosa de osteoclastos com função osteoclástica prejudicada.¹⁴



As mutações no gen TCIRG1 estão relacionadas com a disfunção da bomba de prótons dos osteoclastos sendo responsáveis por 50% dos casos de osteopetrose maligna infantil.⁵ Essa alteração implica na urgência da realização do transplante de medula a fim de evitar complicações e sequelas neurológicas irreversíveis como a deficiência visual, atraso no desenvolvimento neuromotor e convulsões.¹⁰

Os pacientes com osteopetrose associada à mutação do gen OSTM1 MIOP costumam apresentar alodinia e hiperalgesia caracterizando uma dor mistas com forte componente neuropático, uma vez que os osteoclastos são altamente expressos nas células nervosas e a sua redução associa-se à inflamação cerebral associada à rápida neurodegeneração com expectativa de vida extremamente curta.¹⁵

O aconselhamento genético faz-se necessário para os casais com filhos diagnosticados com osteopetrose, pois na herança autossômica recessiva, cerca de 50% dos portadores podem ser assintomáticos, 25% podem herdar variantes patogênicas bialélicas e mais 25% podem não herdar nenhuma alteração gênica. Para as heranças autossômicas dominantes os indivíduos apresentam 50% de chance de herdar uma variante patogênica.¹⁰

A osteopetrose não é uma doença prevenível, mas existem algumas opções de tratamentos que podem melhorar a qualidade de vida do paciente como a suplementação com vitamina D e cálcio visando a estimulação da atividade dos osteoclastos e a diminuição das complicações da doença.¹ O uso de interferon gama, eritropoietina e corticoides podem ser úteis como terapias adjuvantes.¹³

O uso do interferon gama-1b está aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para o tratamento da forma grave da osteopetrose, demonstrando efeitos imunomoduladores antimicrobianos e antivirais, além de promover a formação e ativação dos osteoclastos.¹⁶

Para um tratamento mais eficaz faz-se necessário uma abordagem multiprofissional visando monitorar a evolução e o prognóstico da doença.¹² Estudos de imagem, principalmente a radiologia esquelética, são fundamentais para o diagnóstico clínico da osteopetrose,² pois mostram além do aumento acentuado da DMO com remodelação metafisária defeituosa e uma aparência de “osso-dentro-osso”,¹² especialmente em vértebras e falanges, além do desaparecimento da cavidade medular de ossos largos.⁵

Vale ressaltar que o melhor prognóstico da doença é obtido através do Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH) de doadores idênticos ao antígeno leucocitário humano (HLA),¹² pois os osteoclastos infundidos aumentam a reabsorção óssea e previnem o aumento da densidade mineral óssea (DMO),⁸ sendo o único tratamento duradouro disponível na atualidade¹³ e empregada para corrigir fenótipos de osteopetrose autossômica recessiva.¹⁴

As terapias baseadas em genes são consideradas promissoras e há uma tendência de que o único tratamento com resultados clínicos significados seja o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), o qual tem como indicador de uma terapia bem-sucedida a melhora das lesões ósseas radiográficas.¹⁷ O transplante de medula óssea é a melhor opção para

tratamento de pacientes com osteopetrose infantil maligna,⁶ sendo a única forma de promover a remissão da doença e minimizar as sequelas neurológicas.⁵

A maioria dos profissionais médicos desconhecem o diagnóstico e manejo específico para as doenças raras como a osteopetrose infantil, constituindo um grande desafio no diagnóstico precoce de doenças raras.⁶

REFERÊNCIAS

1. WAGH, H. *et al.* Assessing the Efficacy of Alkylating Agent Regimens in the Treatment of Infantile Malignant Osteopetrosis: Cyclophosphamide, Busulfan, or Thiotepa. *Cureus: Part of Springer Nature*, 14, 06 julho 2022.
2. SPINNATO, P. *et al.* Spectrum of Skeletal Imaging Features in Osteopetrosis: Inheritance Pattern and Radiological Associations. *Genes*, 13, 2022. 1965. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/genes1311196>>.
3. MOSCATELLI, I. *et al.* Gene therapy for infantile malignant osteopetrosis: review of pre-clinical research and proof-of-concept for phenotypic reversal. *Molecular Therapy: Methods & Clinical Development*, 20, 20 march 2021. 389-397. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.omtm.2020.12.009>>.
4. LANKESTER, A. C. *et al.* EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. *Nature*, 56, 5 July 2021. 2052–2062. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41409-021-01378-8>>.
5. VOMERO, A. *et al.* Malignant Infantile osteopetrosis. *Andes Pediátrica: Revista Chilena de Pediatría*, 90, aug 2019. 443-447. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.32641/rchped.v90i4.987>>.
6. EL-SOBKY, T. A.; ELSAYED, S. M. Skeletal radiology following hematopoietic stem cell transplantation in infantile osteopetrosis: an overlooked assessment tool. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 78, n. 5, 09 apr 2021. 495-496. Disponível em: <<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>>.
7. WU, P. *et al.* Two novel mutations in TCIRG1 induced infantile malignant osteopetrosis: a case report. *BMC Pediatrics*, n. 21, 01 July 2021. 297. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12887-021-02774-1>>.
8. ZHOU, T. *et al.* SNX10 gene mutation in infantile malignant osteopetrosis: a case report and literature review. *Journal of Central South University - Medical Science*, 1, 2021. 108-112. Disponível em: <<http://xbwkb.fileup/PDF/202101108.pdf>>.
9. THABET, S. *et al.* Malignant infantile osteopetrosis in a 3-year-old yemeni child: a case report. *PanAfrican - Medical Journal*, 43, n. 30, 19 sep 2022. Disponível em: <<https://www.panafrican-med-journal.com//content/article/43/30/full>>.
10. SOBACCHI, C. *et al.* CLCN7-Related Osteopetrosis. *Gene Reviews*, 20 Jan 2022. 1993-2023. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>>.
11. CUYPER, E. D. *et al.* Hearing Loss in Malignant Infantile



- Osteopetrosis: A Case-Based Review. The Journal of International Advanced Otolaryngology, 17, n. 6, 23 Apr 2021. 551-558.
12. BUBSHAIT, D. K. *et al.* Malignant Infantile Osteopetrosis: A Case Report. Cureus, 12, n. 1, 21 Jan 2020. e6725.
 13. VARELA, C. G.; RODRÍGUEZ, I. C.; VILA, D. D. Hallazgos radiológicos en la osteopetrosis infantil autosómica recesiva. Reumatología Clínica, 12 Jul 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2017.07.017>>.
 14. XU, J. *et al.* The molecular structure and function of sorting nexin 10 in skeletal disorders, cancers, and other pathological condition. Cellular Physiology - Wiley, 236, n. 6, 12 Nov 2020. 4207-4215. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/jcp.30173>>.
 15. ALOTAIBI, Q.; DIGHE, M. Managing challenging pain and irritability in OSTM1 mutation-related infantile malignant osteopetrosis, 5, 19 Apr 2021. e242498.
 16. NGUYEN, A. *et al.* Open-Label Pilot Study of Interferon Gamma-1b in Patients With Non-Infantile Osteopetrosis. JBMR Plus - The American Society for Bone and Mineral Research, 6, n. 3, 05 Jan 2022. e10597. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/jbm4.10597>>.
 17. CHRISTODOULOU, E. F.; NISTIKOULIS, G.; DEFTEREOS, S. P. Button Sequestrum Sign Due to Osteomyelitis of the Mandible Secondary to Malignant Infantile Osteopetrosis. MAEDICA - a Journal of Clinical Medicine, 16, n. 3, 23 Jul 2021. 531-533. Disponível em: <<https://doi.org/10.26574/maedica.2021>>.