

OSTEOPETROSE INFANTIL: RELATO DE CASO

INFANTILE OSTEOPETROSIS: CASE REPORT

SOLOMAR MARTINS MARQUES, ANTENOR AGUIAR ALMEIDA JÚNIOR, JÉSSICA FONSECA CAMPOS DE OLIVEIRA, LINDOMAR GUIMARÃES OLIVEIRA, FREDERICO BARRA DE MORAES, MAURICIO PESSOA DE MORAIS FILHO

RESUMO

Os autores apresentam um caso de osteopetrose infantil e sua relação com a dor durante internação prolongada por osteomielite de mandíbula. A osteopetrose é um raro distúrbio do metabolismo ósseo, de caráter hereditário, que acomete preferencialmente o sexo masculino e que se manifesta de várias formas ao longo da vida, sendo por isso uma doença de difícil reconhecimento. Complicações dólógicas estão frequentemente associadas à doença e o uso de escalas comportamentais de dor pode ser útil, por se tratar de crianças com algum atraso cognitivo. O relato tem por função demonstrar a importância do conhecimento científico sobre o tema, para melhores propedêutica e condução frente a achados clínicos e radiológicos sugestivos.

DESCRIPTORES: OSTEOPETROSE INFANTIL; FRATURA POR FRAGILIDADE; DOENÇAS ÓSTEOMETABÓLICAS.

ABSTRACT

The authors present a case of infantile osteopetrosis and its relation to pain during prolonged hospitalization for mandibular osteomyelitis. Osteopetrosis is a rare disorder of bone metabolism, of a hereditary nature, which affects males preferentially and manifests itself in many ways throughout life, and is therefore a disease that is difficult to recognize. Painful complications are often associated with the disease and the use of behavioral pain scales may be useful because they are children with some cognitive delay. The purpose of the report is to demonstrate the importance of scientific knowledge on the subject, for better propaedeutics and conduction in the face of suggestive clinical and radiological findings.

KEYWORDS: INFANTILE OSTEOPETROSIS; FRAGILITY FRACTURE; OSTEOMETABOLIC DISEASES.

INTRODUÇÃO

Osteopetrose (doença de Albers-Schonberg ou doença Marmórea) é um termo genérico para doença esclerótica generalizada causada por desordem genética rara¹. Ocorre por um distúrbio da atividade dos osteoclastos em remodelar os ossos, levando a maior densidade mineral e incremento da força compressiva, paradoxalmente, dor e fratura óssea são os maiores sintomas da osteopetrose.

No sistema nervoso são encontrados macrocefalia, protusão da fronte, hipertelorismo, exoftalmia, obliteração dos forames dos nervos cranianos, aumento da pressão intracraniana, e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. Na medula óssea há acúmulo de material osteoide que oblitera o canal medular, levando a hematopoiese extramedular (hepatoesplenomegalia). São observados ainda retardo na erupção dentária, atraso no crescimento^{2,3}.

Osteomielite de mandíbula é uma complicação comum e muito bem documentada nesta doença. Infecções locais, como odontogênica, tem maior probabilidade de levar a osteomielite, com grande desafio para terapêutica⁴.

Este relato de caso descreve um caso de osteomielite de mandíbula secundário a osteopetrose em uma criança, e mostra seu comportamento frente à dor e o desconforto de causado pela doença de base e pela complicação.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, três anos e nove meses de idade, procedente de Goiânia e natural do estado do Pará. Filha única de pais não consanguíneos. Mãe adotiva refere gestação sem intercorrências. Exame físico da internação apresentou perímetro cefálico: 54,5cm (Z>3), atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, sustento cefálico aos sete meses, sentou aos dois anos. Ainda não verbaliza e responde muito mal aos estímulos sonoros. Atualmente engatinha e fica em pé com apoio. Mãe identificou, entre dois e três meses de idade, ausência de intolerância à luminosidade. Alteração do nervo óptico diagnosticado pelo exame oftalmológico. Aos dois anos, refere fratura do fêmur devido à queda da cama. Apresentou quadro sugestivo de osteomielite mandibular, com

relato de internação, uso de antibioticoterapia e procedimentos cirúrgicos, mas sem registro disponível.

Durante a internação o diagnóstico foi possível de ser firmado, fundamentalmente, pelos exames radiológicos (figuras 1 e 2), com sinais muito associados como esclerose óssea generalizada, espessamento da base e da calota craniana, perda da díploe e diminuição ou ausência do canal medular, sinais de fraturas antigas em membros inferiores, rarefações ósseas sugestivas de raquitismo carencial associado. Os focos de esclerose nas vértebras, pélvis e ossos longos distais são achados patognomônicos. Vale ressaltar que radiografias neonatais podem ser difíceis de ser interpretadas na ausência de envolvimento adicional de múltiplos órgãos, pois o esqueleto do neonato pode parecer mais denso do que o normal, mas ao contrário da osteopetrose, este aspecto se modifica com o tempo.⁵

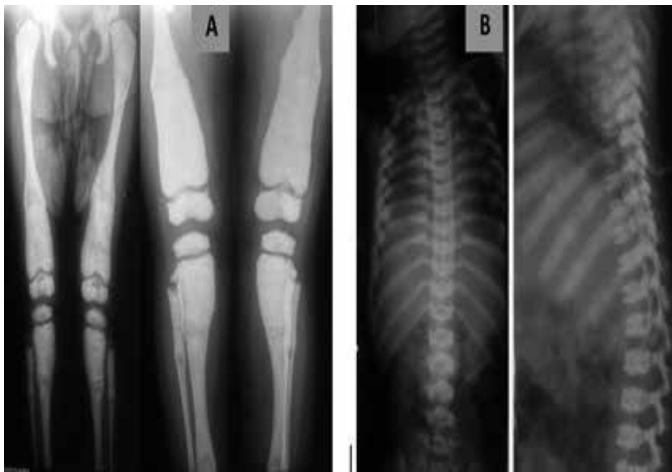


Figura 1: A) Radiografia de membros inferiores: ossos densos, escleróticos, radiopacos e com cavidade medular ausente. Alargamento das metades inferiores dos fêmures (fêmur em Enlenmeyer) e sinais de rarefação óssea, possivelmente raquitismo carencial; B) Aspecto em "camisa de rugby" nas vértebras superiores e esclerose nas vértebras inferiores, melhor visualizado no perfil.



Figura 2: Aumento difuso da densidade óssea, visualizado nas radiografias em anteroposterior da pelve (A), mãos e membros superiores (B).

Ressonância magnética de crânio revelou hiperssinal da mandíbula em T2 (figura 3) e hidrocefalia compensada, confirmada pela ressonância magnética do encéfalo. Associados ao quadro radiológico foram identificados pancitopenia, achado comum na osteopetrose, paratormônio (PTH) aumentado, cálcio e fósforo diminuídos, albumina e fosfatase alcalina diminuídas, PCR (proteína C reativa) aumentada, referente ao quadro inflamatório persistente.

A paciente foi submetida a drenagem cirúrgica de abscesso da mandíbula, recebeu antibioticoterapia com ceftriaxona e clindamicina por 32 dias, tendo sido interrompidos por ter desenvolvido DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)⁶. Após suspensão da antibioticoterapia, a criança evoluiu com melhora da DRESS e diminuição do processo inflamatório da osteomielite, recuperação do estado geral e do apetite, tendo sido liberada para acompanhamento ambulatorial e encaminhamento para terapia com oxigenioterapia hiperbárica.

Durante todo o período de hospitalização, mesmo nos momentos em processo ativo de infecção, a criança ficou tranquila, não apresentou oscilação de pressão arterial, frequência cardíaca, choro, fúrias de sofrimento ou perda do apetite. Por ser uma criança pequena e com atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, não foi possível utilizar instrumentos de avaliação da dor com respostas verbais. Optou-se por avaliação comportamental da dor. Os principais indicadores comportamentais de dor crônica em criança são posturas anormais; medo de ser mobilizado; expressões faciais anômalas ou falta de expressão; falta de interesse no ambiente; irritabilidade; imobilidade excessiva; diminuição de humor; interrupção do sono; alteração de apetite^{6,7}.

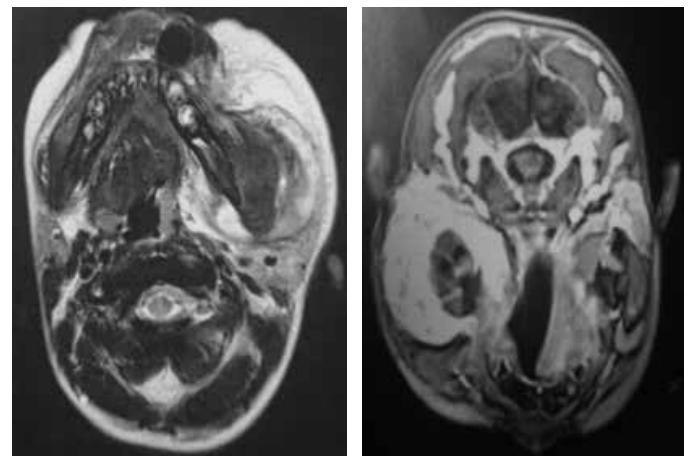


Figura 3 – Ressonância magnética do crânio com hiperssinal em T2, evidenciando osteomielite de mandíbula com abscesso.

DISCUSSÃO

A osteopetrose é historicamente descrita em duas formas: 1) Forma adulta, benigna, de transmissão autossômica dominante - alterações ósseas escleróticas em crianças e adultos,

na maioria das vezes assintomáticas, com expectativa devida normal, embora estivessem mais propensos a fraturas (Albers-Shonberg, 1904); 2) Forma infantil, maligna, de transmissão autossômica recessiva: tem início precoce com incapacidade do organismo na reabsorção e remodelação óssea, por defeito na função do osteoclasto. A função osteoblástica é normal acarretando depósito excessivo de material osteoide mineralizado.

Além da osteopetrose maligna infantil, um grande número de variantes também são descritas como osteopetroses autossômicas recessivas 8-11: 1) deficiência de anidrase carbônica II, síndrome que se caracteriza por quadro leve de osteopetrose, acidose tubular renal, calcificação cerebral e profunda deficiência de anidrase carbônica II; 2) osteopetrose severa com resistência ao hormônio da paratireoide; 3) osteopetrose infantil transitória; 4) osteopetrose letal intra-útero; 5) formas intermediárias; 6) osteopetrose pós-infecção.

Na forma infantil maligna os ossos são densos, escleróticos e radiopacos. A cavidade medular é ausente nos ossos longos, levando a hematopoiese ser extramedular (hepato-esplenomegalia) acarretando alterações hematológicas como anemia, plaquetopenia e leucocitose, obliteração dos forames dos nervos cranianos (cegueira, surdez, paralisias faciais), macrocefalia, protusão da fronte, hipertelorismo, exoftalmia, aumento da pressão intracraniana, retardo na erupção dentária, atraso no crescimento, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. A morte ocorre precocemente, nos primeiros anos de vida, por anemia grave, sangramento ou infecção^{2, 12}.

Existem vários sinais radiológicos bem conhecidos da osteopetrose que incluem esclerose generalizada dos ossos, calvário espessado, linhas transversas metafisárias alternando bandas densas e radioluscentes, estrias diafisárias longitudinais e fêmur em forma de frascos. A presença do aspecto “osso dentro de osso” diferencia a osteopetrose de outras displasias esclerosantes. Na coluna, o aumento da densidade óssea dos platôs vertebrais pode dar o aspecto de “vértebras em sanduíche”¹³.

A dor é um fenômeno multidimensional e complexo que exige mecanismo compreensivo para avaliação. Essa definição é mais complicada na criança, principalmente na hospitalizada. Abordagens simplificadas para a aferição, mesmo com ferramentas confiáveis, talvez sejam problemáticas em serviços pediátricos, até mesmo por não terem experiências prévias de eventos dolorosos. As crianças apresentam diversas características cognitivas, afetivas e de desenvolvimento, o que significa desafios para a tomada de decisões clínicas.⁷ Cada indivíduo apresenta maneiras diferentes de lidar com a dor. As atitudes e os comportamentos de resposta variam com o nível social, cultural, os contextos de vida, a história pessoal e personalidade¹⁴.

Escala de avaliação comportamental devem ser utilizadas quando a criança não consegue expressar sua dor. Num ambien-

te de confiança procede-se à recolha de informações: avaliação do problema entrando nos pormenores da vida quotidiana, procura de alívio, ingestões medicamentosas, avaliação do humor ou das suas modificações, apreciação do estado doloroso pelo meio envolvente, análise do contexto socioeconómico, exame das possibilidades de reabilitação e por fim uma análise do pedido daquele que sofre, o que permitirá precisar melhor ao doente participar de forma ativa no plano terapêutico.

Indicadores comportamentais de dor aguda: expressão facial, movimento corporal e postura corporal, incapacidade de ser consolado, choro, gemência, medo de ser movido, falta de expressão facial, falta de interesse no ambiente, tranquilidade indevida, aumento da irritabilidade, mau humor, perturbações do sono, raiva, alterações no apetite e mau desempenho escolar¹⁵.

Osteopetrose é causada por uma alteração genética rara que cursa com diminuição da atividade de reabsorção óssea devido a inatividade ou ausência dos osteoclastos. Isso leva a distúrbios da remodelação óssea, maior densidade mineral e incremento da força de compressão¹⁶.

É sabido na literatura que cerca de 10% das crianças com osteopetrose desenvolvem osteomielite, geralmente envolvendo a mandíbula. Osteomielite de maxila é muito rara, provavelmente devido ao fato da fina cortical óssea ser ricamente irrigada por colaterais.⁵ Medidas para a prevenção de osteomielite em pacientes com osteopetroses são extremamente importantes, tais como cuidados com a higiene oral, tratamentos dentários, com especial atenção para procedimentos cirúrgicos dentários sempre com uso de antibióticos. Quando a osteomielite estiver instalada é fundamental a remoção de tecidos infectados e tratamento da infecção⁴.

O tratamento da osteomielite secundária a osteopetrose é controverso e passa por esquemas de altas doses de antibióticos sistêmicos associados ao debridamento de partes ósseas necrosadas. Uso de câmara de oxigênio hiperbárico pode ser utilizada no caso de osteomielite crônica^{17, 18}.

O transplante de medula óssea continua sendo a melhor opção terapêutica, capaz de promover a remissão e limitar o comprometimento neurológico da doença. Em estudo de coorte realizado por Orchard e colaboradores, 193 pacientes de osteopetrose foram submetidos a transplante de medula óssea com taxa de sobrevivência após 6 anos de aproximadamente 50%.^{2, 19} Para tanto, é de fundamental importância o reconhecimento precoce da doença, já que quanto mais cedo for realizado o transplante, menores serão as sequelas neurológicas e melhor será a qualidade de vida para o paciente²⁰⁻²¹.

BIBLIOGRAFIA

1. Albers-Shonberg. Roentgenbilder einer seltenen Knochenerkrankung. Munch Med Wochenschr. 1904; 51: 4.
2. Borsato ML CH, Pizze M, Silva HR, Luporini SM, Tanaka PY, Castro NS,

- Bruniera P, Barros JC. Malignant osteopetrosis – bone marrow transplantation. *Rev bras hematol hemoter*. 2008; 30: 4.
3. Helfrich MH. Osteoclast diseases and dental abnormalities. *Archives of oral biology*. 2005; 50: 115-22.
4. Mikami T, Miake Y, Bologna-Molina R and Takeda Y. Ultrastructural Analyses of Alveolar Bone in a Patient With Osteomyelitis Secondary to Osteopetrosis: A Review of the Literature. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2016; 74: 1584-95.
5. Stark Z and Savarirayan R. Osteopetrosis. *Orphanet journal of rare diseases*. 2009; 4: 5.
6. Amoretti CF RC, Carvalho PR, Trotta EA. Validation of sedation scores in mechanically ventilated children admitted to a tertiary pediatric intensive care unit *Rev Bras Ter Intensiva*. 2008; 20: 6.
7. Manworren RC and Stinson J. Pediatric Pain Measurement, Assessment, and Evaluation. *Seminars in pediatric neurology*. 2016; 23: 189-200.
8. Monaghan BA, Kaplan FS, August CS, Fallon MD and Flannery DB. Transient infantile osteopetrosis. *The Journal of pediatrics*. 1991; 118: 252-6.
9. Sly WS, Whyte MP, Sundaram V, et al. Carbonic anhydrase II deficiency in 12 families with the autosomal recessive syndrome of osteopetrosis with renal tubular acidosis and cerebral calcification. *The New England journal of medicine*. 1985; 313: 139-45.
10. Glorieux FH, Pettifor JM, Marie PJ, Delvin EE, Travers R and Shepard N. Induction of bone resorption by parathyroid hormone in congenital malignant osteopetrosis. *Metabolic bone disease & related research*. 1981; 3: 143-50.
11. Nadvi SZ, Kottamasu SR, Bawle E and Abella E. Physiologic osteosclerosis versus osteopetrosis of the newborn. *Clinical pediatrics*. 1999; 38: 235-8.
12. Simanovsky N, Rozovsky K, Hiller N, Weintraub M and Stepensky P. Extending the Spectrum of Radiological Findings in Patients With Severe Osteopetrosis and Different Genetic Backgrounds. *Pediatric blood & cancer*. 2016; 63: 1222-6.
13. Oliveira CL OL, Cruz RL, Braune AS, Tonomura E. Diferenças clínicas e radiológicas entre portadores de osteopetrose e picnodisostose *Rev Bras Cir Craniomaxilofac* 2010; 13: 6.
14. Fleming M. Dor sem nome. *Pensar o sofrimento. Revista Brasileira de Psicanálise* 2008; 42: 5.
15. World Health Organization W. WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44540/1/9789241548120_Guidelines.pdf: World Health Organization, 2012.
16. Scaramuzzo L, Messuti L, Manicone PF, et al. Clinical and histological modifications in osteopetrotic bone: a review. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*. 2009; 23: 59-63.
17. Garcia CM, Garcia MA, Garcia RG and Gil FM. Osteomyelitis of the mandible in a patient with osteopetrosis. Case report and review of the literature. *Journal of maxillofacial and oral surgery*. 2013; 12: 94-9.
18. Shah J. Hyperbaric oxygen therapy. *The journal of the American College of Certified Wound Specialists*. 2010; 2: 9-13.
19. Orchard PJ, Fasth AL, Le Rademacher J, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for infantile osteopetrosis. *Blood*. 2015; 126: 270-6.
20. Palagano E, Slatter MA, Uva P, et al. Hematopoietic stem cell transplantation corrects osteopetrosis in a child carrying a novel homozygous mutation in the FERMT3 gene. *Bone*. 2017; 97: 126-9.
21. Baumbauer KM, Young EE, Starkweather AR, Guite JW, Russell BS and Manworren RC. Managing Chronic Pain in Special Populations with Emphasis on Pediatric, Geriatric, and Drug Abuser Populations. *The Medical clinics of North America*. 2016; 100: 183-97.