

OSTEOPOROSE – PSEUDOGLIOMA: RELATO DE CASO

PSEUDOGLIOMA-OSTEOPOROSIS: CASE REPORT

ADRIANA SABBATINI DA SILVA ALVES, MARCELO RODRIGUES TORRES, GUSTAVO AMORIM MARTINS
BRUM, FREDERICO BARRA DE MORAES, RANGELL DOS SANTOS GUERRA MACHADO

RESUMO

A osteoporose-pseudoglioma é uma doença genética rara. Além de baixa massa óssea para idade que pode ocasionar múltiplas fraturas, existem também anormalidades oculares com déficit visual importante ou perda da visão. Já foi chamada de forma ocular da osteogênese imperfeita. No entanto, trata-se de entidade nosológica separada, porém nem sempre de conhecimento dos especialistas. O objetivo deste trabalho é relatar e discutir o caso de uma criança atendida pela ortopedia, deficiente visual desde o nascimento e apresentando fraturas com traumas mínimos.

DESCRIPTORES: OSTEOPOROSE-PSEUDOGLIOMA. BAIXA MASSA ÓSSEA. FRAGILIDADE ÓSSEA INFANTIL.

ABSTRACT

Osteoporosis-pseudoglioma is a rare genetic disease. In addition to low bone mass for age that can lead to multiple fractures, there are also ocular abnormalities with significant visual deficit or loss of vision. It has been called the ocular form of osteogenesis imperfecta. However, it is a separate nosological entity, but not always known to the specialists. The objective of this work is to report and discuss the case of a child attended by orthopedics, visually impaired from birth and presenting fractures with minimal trauma.

KEYWORDS: OSTEOPOROSIS-PSEUDOGLIOMA. LOW BONE MASS. CHILDHOOD BONE FRAGILITY.

INTRODUÇÃO

A osteoporose-pseudoglioma (OPG) é uma doença genética rara caracterizada por importante baixa massa óssea para a idade e anormalidades oculares, que levam à perda da visão. Ocorre aproximadamente em 1 a cada 2 milhões de pessoas⁽¹⁻⁵⁾. Foi descrita pela primeira vez por Von Pellathy em 1931⁽⁶⁾.

Nos exames são encontradas múltiplas fraturas em diferentes estágios de consolidação com deformidades dos ossos longos, fraturas por compressão das vértebras com deformidades da coluna vertebral, além da rarefação óssea generalizada e alterações no crânio como afinamento das tábuas ósseas.

O tratamento medicamentoso ainda é controverso, com relatos de uso de pamidronato na infância e a teriparatida na fase adulta. O tratamento cirúrgico requer cuidados para que o material de síntese não tenha soltura precoce. O objetivo deste trabalho é relatar um caso de OPG ocorrido em uma criança atendida pela ortopedia.

RELATO DE CASO

Paciente masculino, 15 anos de idade, 60 kg, procedente de Goiânia-Goiás, deficiente visual desde o nascimento.

Irmão de 19 anos com a mesma deficiência visual. Mãe refere que criança teve duas fraturas por trauma mínimo, uma em úmero proximal esquerdo e outra em região supracondileana do fêmur direito, com discrepância de 03 cm (figura 1). Esta última fratura com consolidação viciosa com 30° de antecurvatum. Foi avaliado pelo cirurgião de joelho, que indicou osteotomia do fêmur distal com fixação interna para correção da deformidade. No entanto, antes solicitou avaliação do especialista em doenças osteometabólicas devido à má qualidade óssea nas radiografias.

A densitometria óssea (DXA) evidenciou baixa massa óssea para a idade, com Z-score = -5,4 na coluna lombar (figura 2). Investigação laboratorial para doenças osteometabólicas na infância revelou exames todos normais exceto PINP baixo. Radiografias da coluna evidenciaram fraturas vertebrais por acunhamento em diversos níveis (L1, L2, L3) que passaram despercebidas do ponto de vista clínico pelo paciente e pelos familiares, mas que já se apresenta com cifoscoliose (figura 3).

Foi aventada a hipótese de osteoporose-pseudoglioma. Neste caso, o exame da retina deve apresentar lesão de

padrão semelhante ao glioma, por isso denominada pseudoglioma. O paciente foi encaminhado então para o serviço de retina da oftalmologia para investigação da lesão ocular. Foi verificada a presença do pseudoglioma, o que confirmou a suspeita clínica.

Assim, com esse diagnóstico, foi sugerido iniciar tratamento clínico e aguardar durante alguns anos a melhora da massa óssea para que fosse feita a cirurgia de correção da deformidade do joelho. Não foi indicado uso de teriparatida, pois o paciente tem fise aberta, estando ainda em fase de crescimento (figura 4). Iniciou-se o uso de Pamidronato 60 mg por via endovenosa a cada três meses. Até o presente momento após um ano de tratamento não foram observadas novas fraturas.

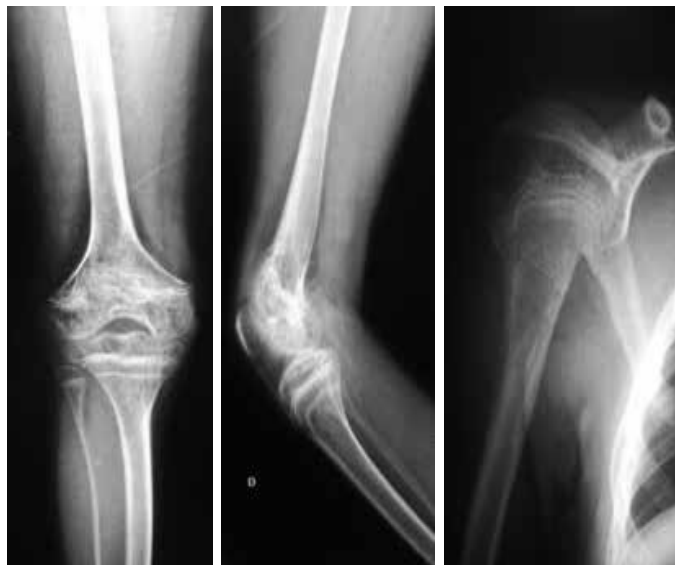
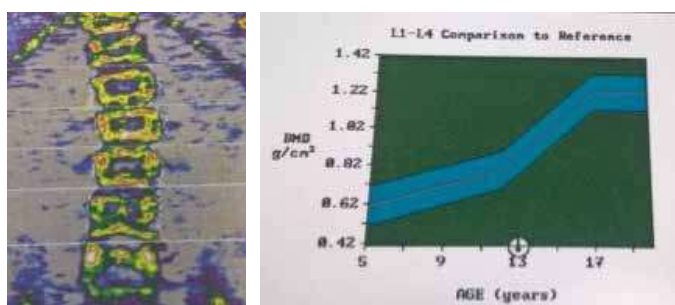


Figura 1 – Radiografias do joelho direito em anteroposterior (A) e perfil (B) evidenciando fratura supracondiliana do fêmur distal à direita com encurtamento e antecurvatum, além de fratura do úmero proximal já consolidada (C).



Region	BMD ¹ g/cm ²	Young-Adult % T-Score	Age-Matched ³ % Z-Score
L1	0.294	-	36 -5.3
L2	0.351	-	39 -5.5
L3	0.394	-	44 -5.1
L4	0.324	-	36 -5.8
L1-L4	0.338	-	38 -5.4

Figura 2 – Densitometria óssea evidenciou baixa massa óssea para a idade, com Z-score = -5,4 na coluna lombar.

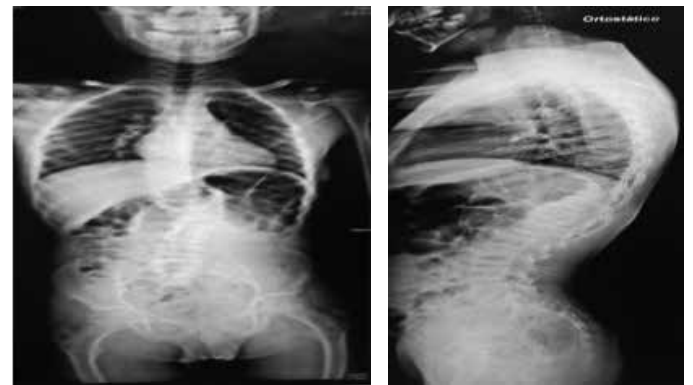


Figura 3 - Radiografias da coluna lombar em anteroposterior (A) e em perfil (B) evidenciando múltiplas fraturas vertebrais evoluindo com cifoescoliose aumentada.



Figura 4 - Radiografias da pelve em anteroposterior (A) e na escanometria (B) evidenciando fise aberta, coxa valga bilateral simétrica, e discrepância de 03 cm com membro inferior direito menor do que o esquerdo.

DISCUSSÃO

A ocorrência da OPG estaria relacionada a um padrão de herança autossômica recessiva. Há relatos de famílias com alta incidência da doença devido à grande quantidade de casamentos consanguíneos⁽⁷⁾. É causada por uma mutação no gene LRP5 (gene relacionado ao receptor da lipoproteína 5 de baixa densidade). A proteína LRP5 ajuda a regular a densidade mineral óssea e tem papel crítico no desenvolvimento da retina^(1-5,8). A mutação no gene LRP5 impede as células de fabricarem a proteína LRP5 ou leva à formação de uma proteína que não funciona. A perda desta função leva a um distúrbio na via Wnt de sinalização química. A proteína LRP5 seria um co-receptor, ou seja, formaria um complexo receptor juntamente com a proteína Wnt na membrana dos osteoblastos, que, quando ativados, promoveriam a estabilização da beta-catenina no citoplasma destas células e induziriam a formação óssea. Na osteoporose pseudoglioma esta via está deficiente, com consequente falha na formação de osso^(8,9).

A falha na via Wnt de sinalização também afeta o desenvolvimento normal da retina, levando a uma hipovascularização

durante o seu desenvolvimento. Posteriormente pode ocorrer uma neovascularização, porém com vasos desorganizados e de parede frágil⁽¹⁰⁾. A maioria dos indivíduos afetados possuem visão prejudicada ao nascimento ou na infância precoce, e tornam-se cegos quando adultos jovens. A terminologia pseudoglioma é utilizada para descrever as lesões oculares porque ao exame elas lembram um tumor de retina conhecido como glioma⁽¹¹⁻⁵⁾.

Somer et al⁽⁷⁾ em estudo com um casal de irmãos afetados realizou extensa análise bioquímica e metabólica em que todos os achados foram normais. A biópsia óssea mostrou um decréscimo na quantidade normal de tecido osteoide, com áreas de superfície de reabsorção por osteoclastos dentro dos limites normais. Por este motivo, a OPG foi primeiramente entendida como uma desordem do colágeno antes da descoberta do gene defeituoso⁽⁷⁾ e já foi também chamada de Forma Ocular da Osteogênese Imperfeita⁽¹¹⁻⁵⁾.

Além do grave déficit visual ou cegueira, as demais manifestações clínicas são decorrentes da fragilidade óssea. São elas: 1- múltiplas fraturas em diferentes fases de consolidação, tanto dos ossos longos como do esqueleto axial; 2 - deformidades dos membros; 3 - múltiplas fraturas na coluna vertebral com colapso das vértebras afetadas levam a escoliose secundária e baixa estatura; 4 - no crânio, ocorre afinamento das tábuas ósseas (craniotabes) e deformidades. Raramente outras manifestações estão presentes, como fraqueza muscular (hipotonia), hiperfrouxidão ligamentar e das articulações, convulsões e retardo mental^(11-5,7).

Na análise densitométrica deve-se lembrar que em crianças, mulheres na pré-menopausa e homens abaixo de 50 anos o índice de Z-score (que mostra o desvio padrão em relação aos indivíduos da mesma faixa etária) é o adotado para análise. Os índices de Z-score do fêmur proximal não estão disponíveis na população pediátrica abaixo de 3 anos, devendo ser utilizada a medida de massa óssea de coluna total e corpo inteiro. Nosso paciente apresenta densitometria óssea com baixa massa óssea para a idade, com Z-score = -5,4 na coluna lombar.

Existem marcadores séricos usados para fornecer um parâmetro do turnover ósseo basal do paciente e análise de sua evolução e resposta ao longo do tratamento. O CTX (telopeptídeo carboxiterminal do colágeno tipo 1) é um produto da degradação do colágeno tipo 1 pelos osteoclastos e portanto um marcador sérico de reabsorção óssea. O P1NP (propeptídeo aminoterminal do procólágeno tipo 1) é um marcador sérico de formação óssea. O colágeno tipo 1 é o principal componente do tecido osteoide. Quanto maior for a deposição de colágeno, maiores serão os níveis de P1NP. O P1NP sérico diminui durante a terapia com inibidores do turnover ósseo (antirreabsortivos) e aumenta quando são usadas drogas formadoras de tecido ósseo, como a teriparatida (anabólico).

Devido à raridade desta condição, ainda não há um consenso a respeito do tratamento medicamentoso. Até algum tempo atrás o tratamento da fragilidade óssea na infância visava apenas o manejo das fraturas e correções cirúrgicas das deformidades. Com o surgimento de novas drogas, formadoras ou anti-reabsortivas, outras opções se abriram.

Conforme citado, o defeito primordial na OPG está localizado no gene LRP5, que codifica uma proteína presente na membrana dos osteoblastos e seus precursores. Em decorrência de uma mutação que induz à perda da função desta proteína, a formação do tecido ósseo está diminuída. Assim, o racional para o tratamento destes pacientes seria o uso de um medicamento que estimulasse a formação de massa óssea, como a tereparatida. No entanto, seu uso não está indicado para indivíduos em fase de crescimento devido ao potencial efeito carcinogênico. Sendo assim, as drogas anti-reabsortivas, como os bifosfonados, são a única opção viável de tratamento para estas crianças neste momento⁽¹¹⁾.

Os bifosfonados foram desenvolvidos no século XIX, mas somente nos anos 60 foram investigados para uso em doenças osteometabólicas e nos anos 90 seu mecanismo de ação foi demonstrado. Apresentam um alto índice de ligação aos cristais de hidróxiapatita do tecido ósseo. Durante o processo de reabsorção óssea são captados ativamente pelos osteoclastos, desencadeando uma série de efeitos metabólicos intracelulares que levam à morte celular por apoptose⁽¹¹⁾.

Neste caso aqui relatado fizemos uso do Pamidronato endovenoso. Este bifosfonato pertence ao grupo dos nitro-genados, mais recentemente desenvolvidos. Seu uso tem sido demonstrado com sucesso e segurança em crianças^(8, 11). Atualmente o paciente encontra-se com um ano de uso da medicação, além da suplementação de cálcio e vitamina D via oral, cuja necessidade deve sempre ser lembrada.

Assim como em outras condições de fragilidade óssea na infância, na OPG o tratamento cirúrgico tanto das fraturas como das deformidades ósseas pode levar a maus resultados devidos a problemas inerentes à fixação cirúrgica em ossos severamente deformados e com coeficiente de força comprometido biomecanicamente. Kasten et al⁽⁶⁾ relataram o caso de uma criança de 6 anos com múltiplas fraturas dos fêmures e que apresentava 80° de arqueamento no plano sagital na região supracondileana do fêmur esquerdo, tendo sido indicado correção cirúrgica com uso de hastes intramedulares flexíveis. Além de complicações no intraoperatório (fratura subtrocanteriana), a haste teve que ser removida com uma semana de pós operatório devido ao seu deslocamento. Jerosch et al⁽¹²⁾ e Karbowski et al⁽¹³⁾ publicaram estudos com uso de hastes intramedulares extensíveis em que os índices de complicações variaram entre 21% a 63,4%^(12,13). Portanto, em

algumas situações a correção cirúrgica das deformidades pode se fazer necessária⁽¹⁴⁾, mas os estudos indicam que o manejo ortopédico deve ser conservador sempre que possível.

Nosso paciente apresenta deformidade considerável (30° antecurvatum) na região supracondileana do fêmur direito. Porém, estamos aguardando maior tempo de uso do Pamidronato para avaliação do ganho de massa óssea e reconsiderarmos a possibilidade de tratamento cirúrgico.

BIBLIOGRAFIA

1. Ai M, Heeger S, Bartels CF, Schelling DK; Osteoporosis-Pseudoglioma Collaborative Group. Clinical and molecular findings in osteoporosis-pseudoglioma syndrome. *Am J Hum Genet.* 2005; 77 (5): 741-53.
2. Gong Y, Slee RB, Fukai N, Rawadi G, Roman-Roman S, Reginato AM, Wang H, Cundy T, Glorieux FH, Lev D, Zacharin M, Oexle K, Marcelino J, Suwairi W, Heeger S, Sabatakis G, Apte S, Adkins WN, Allgrove J, Arslan-Kirchner M, Batch JA, Bighton P, Black GC, Boles RG, Boon LM, Borrone C, Brunner HG, Carle GF, Dallapiccola B, De Paepe A, Floege B, Halfhide ML, Hall B, Hennekam RC, Hirose T, Jans A, Juppner H, Kim CA, Keppler-Noreuil K, Kohlschütter A, LaCombe D, Lambert M, Lemyre E, Letteboer T, Peltonen L, Ramesar RS, Romanengo M, Somer H, Steichen-Gersdorf E, Steinmann B, Sullivan B, Superti-Furga A, Swoboda W, van den Boogaard MJ, Van Hul W, Vikkula M, Votruba M, Zabel B, Garcia T, Baron R, Olsen BR, Warman ML; Osteoporosis-Pseudoglioma Syndrome Collaborative Group. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell.* 2001 Nov 16; 107 (4): 513-23.
3. Levasseur R, Lacombe D, Vernejoul MC. LRP5 mutations osteoporosis-pseudoglioma syndrome and high-bone-mass disorders. *Joint Bone Spine.* 2005; 72 (3): 207-14.
4. Narumi S, Numakura C, Shiihara T, Seiwa C, Nozaki Y, Yamagata T, Momoi MY, Watanabe Y, Yoshino M, Matsuishi T, Nishi E, Kawame H, Akahane T, Nishimura G, Emi M, Hasegawa T. Various types of LRP5 mutations in four patients with osteoporosis-pseudoglioma syndrome: identification of a 7.2-kb microdeletion using oligonucleotide tiling microarray. *Am J Med Genet A.* 2010; 152A (1): 133-40.
5. Tüysüz B, Bursalı A, Alp Z, Suyugül N, Laine CM, Mäkitie O. Osteoporosis-pseudoglioma syndrome: three novel mutations in the LRP5 gene and response to bisphosphonate treatment. *Horm Res Paediatr.* 2012; 77 (2): 115-20.
6. Kasten P, Bastian L, Schmid H, Coull R, Wippermann BW, Krettek C. Failure of operative treatment in a child with osteoporosis-pseudoglioma syndrome. *Clin Orthop Relat Res.* 2003 May; (410): 262-6.
7. Somer H, Palotie A, Somer M, Hoikka V, Peltonen L. Osteoporosis-pseudoglioma syndrome: clinical, morphological, and biochemical studies. *Journal of Medical Genetics* 1988; 25: 543-9.
8. Streeten EA, McBride D, Puffenberger E, Hoffman ME, Pollin TI, Donnelly P, Sack P, Morton H. Osteoporosis-pseudoglioma syndrome: description of 9 new cases and beneficial response to bisphosphonates. *Bone.* 2008; 43 (3): 584-90.
9. Arantes HP, Barros ER, Kunii I, Bilezikian JP, Lazaretti-Castro M. Teriparatide increases bone mineral density in a man with osteoporosis pseudoglioma. *J Bone Miner Res.* 2011; 26 (12): 2823-6.
10. Huang W, Li Q, Amiry-Moghaddam M, Hokama M, Sardi SH, Nagao M, Warman ML, Olsen BR. Critical Endothelial Regulation by LRP5 during Retinal Vascular Development. *PLoS One.* 2016; 11 (3): 31.
11. Barros ER; Lazaretti-Castro M. Considerações Sobre Fragilidade Óssea na Infância: Identificação de uma Nova Mutação no Gene LRP5, Avaliação do uso de Bifosfonados na Osteogênese Imperfecta e na Osteoporose-Pseudoglioma. TESE – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) 2008. <http://repositorio.unifesp.br/handle/11600/24267>
12. Jerosch J, Mazzotti I, Tomasevic M: Complication after treatment with osteogenesis imperfecta with a Bailey-Dubow rod. *Arch Orthop Trauma Surg* 117:240-245, 1998.
13. Karbowski A, Schwitalle M, Brenner R, et al: Experience with Bailey-Dubow rodding in children with osteogenesis imperfecta. *Eur J Pediatr Surg* 10: 119-124, 2000.
14. Swoboda W, Grill F: The osteoporosis syndrome: Update and report on two affected siblings. *Pediatr Radiol* 18: 399-404, 1998.