

DISPLASIA DIAFISÁRIA PROGRESSIVA - DOENÇA DE CAMURATI ENGLEMANN: RELATO DE CASO

PROGRESSIVE DIAPHYSEAL DYSPLASIA - CAMURATI ENGLEMANN'S DISEASE: CASE REPORT

FÁBIO VIEIRA FERREIRA KOYAMA, ANA CARLA MILHOMEM VIANA, MAURY LÚCIO DE REZENDE JÚNIOR, VALNEY LUÍS DA ROCHA, FÁBIO LOPES CAMARGO, FREDERICO BARRA DE MORAES

RESUMO

Trabalho sobre a Displasia Diafisária Progressiva (DDP) e objetiva expor um caso clínico com manifestações sintomáticas características da doença. A DDP é uma doença de prevalência menor que 1:1 milhão, que acomete principalmente homens entre a 1ª e 2ª décadas de vida, caracterizada por hipotrofia muscular e subcutânea, fraqueza, dor óssea em membros, acompanhada ou não de acometimento neurológico central, espessamento e esclerose diafisária progressivos, com neoformação óssea periosteal e endosteal, na diáfise de ossos longos, simétrico e bilateral, que possui tratamento conservador sintomático ou cirúrgico para as deformidades. A paciente do relato é do sexo feminino, 13 anos, com queixa de dor e aumento de volume difuso na perna esquerda há um ano, acompanhada de dificuldade de deambulação, com diagnóstico prévio de paralisia cerebral. Apresentou no exame físico marcha bamboleante, hipotrofia muscular, cáries dentárias, retardo da puberdade, hiperlordose lombar ausência de espasticidade, presença de valgismo do hálux, bilateral. Dor à palpação, hiperemia e aumento discreto global da perna. Exames laboratoriais apresentando uma discreta anemia e fosfatase alcalina aumentada. Radiografia com esclerose em crânio e processo ativo de neoformação óssea periosteal e endosteal na região diafisária dos ossos longos dos membros inferiores e superiores.

DESCRITORES: DISPLASIA ÓSSEA; DOENÇA DE CAMURATI-ENGLEMANN.

ABSTRACT

This paper aims to discuss Progressive Diaphyseal Dysplasia (PDD) and describe a case report full of characteristic clinical features of the illness. PDD is a condition with a prevalence under 1:1 million, which affects mostly men between the 1st and 2nd decades. It is characterized by muscular and subcutaneous hypotrophy, weakness, bone pain in limbs, associated or not with central nervous system involvement, progressive diaphyseal thickening and sclerosis, periosteal and endosteal bone neoformation at the long bone diaphysis, symmetric and bilateral, which has a conservative symptomatic treatment and a surgical one for the deformities. The patient from the case report was 13, feminine sex, complaining of pain and diffuse volume increase on left leg for a year, associated with difficulty in ambulation, and previous diagnosis of cerebral palsy. On the physical examination, she presented with waddling gait, muscular hypotrophy, dental caries, delayed puberty, lumbar hyperlordosis, spasticity absence and presence of bilateral hallux valgus. Pain on palpation, hyperemia e discrete global increase of leg volume. Lab tests showed mild anemia and elevated alkaline phosphatase. Radiography showed cranial sclerosis and active osteal neoformation process in the periosteal and endosteal regions of the long bones diaphysis of the upper and lower limbs.

KEY WORDS: BONE DYSPLASIA; CAMURATI-ENGLEMANN DISEASE.

INTRODUÇÃO

A Displasia Diafisária Progressiva (DPP) é uma doença rara com prevalência menor do que 1:1 milhão ⁽¹⁾. Foi primeiramente relatada por Cockayne em 1920, depois por Camurati em 1922, mas foi Englemann em 1929 quem a descreveu melhor. ^(2, 3). É uma doença genética autossômica dominante

rara, com penetrância altamente variável. Em grande parte dos casos há história familiar da doença, porém casos esporádicos já foram observados ⁽⁴⁾. Acomete mais comumente indivíduos do sexo masculino (razão 3:2), com início dos sintomas na 1ª e 2ª décadas de vida, mas podendo variar de 1 a 70 anos, sendo caracterizada por hipotrofia muscular e subcutânea, fraqueza,

dor óssea em membros, podendo ou não haver acometimento neurológico central, espessamento e esclerose diafisária progressivos, com neoformação óssea periosteal e endosteal, na diáfise de ossos longos, simétrico e bilateral, de tratamento conservador, com aines ou corticoides para os sintomas, ou cirúrgico para correção das deformidades ortopédicas. ^(1, 5) O objetivo desse trabalho é relatar um caso de DDP, comparando com a literatura os aspectos etiológicos, clínicos, radiológicos e do tratamento.

RELATO DE CASO

Paciente feminina 13 anos, com história de dor e aumento do volume difuso na perna esquerda iniciado há um ano, com piora progressiva. Mãe tem observado que a criança está caindo mais ao andar, preferindo ficar sentada por mais tempo. Observou ainda que a criança não consegue correr. A paciente vem sendo tratada como tendo paralisia cerebral, pois desde o nascimento tem déficit de desenvolvimento neuropsicomotor, não fala e caminha com dificuldade leve. Paciente ainda não menstruou.

Ao exame físico apresenta marcha bambolante, magra, hipotrofia muscular, pele seca e dura, presença de cáries dentárias, retardo da puberdade e diminuição dos caracteres sexuais, hiperlordose lombar, ausência de espasticidade, presença de valgismo do hálux, bilateral. Dor à palpação, hiperemia e aumento discreto global em perna esquerda.

Exames de laboratório: Na, K, PTH, Ca, Mg, Ureia, Creatinina, leucograma, VHS e coagulograma normais. Sorologias negativas para STORCH. Anemia discreta: Hemoglobina: 11,5g/dl (12-16); Hematócrito: 35,0% (36-45); Fosfatase Alcalina: 1050u/l (até 640u/l).

Radiografias: processo ativo de neoformação óssea periosteal e endosteal em ossos longos, tanto em membros inferiores quanto em superiores (fêmur, tíbia, fíbula, rádio, ulna, úmero), em região diafisária, sem acometer metáfise e epífise, com espessamento importante das corticais e diminuição do canal medular ósseo. Crânio com discreta esclerose em sua base (figuras 1 e 2).

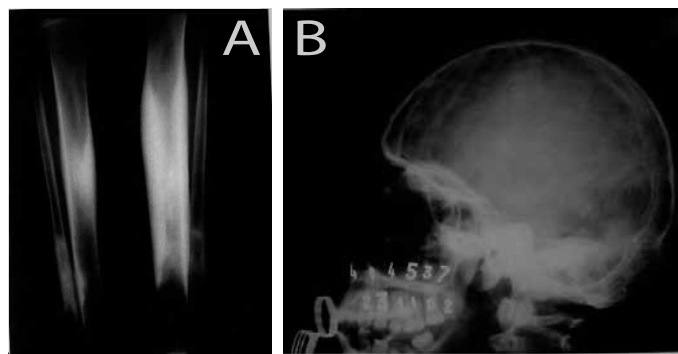


Figura 1 – Radiografias da tíbia e fíbula em ântero-posterior, bilateral (A), evidenciando esclerose diafisária, espessamento cortical e diminuição do canal medular; crânio com esclerose em sua base (B).

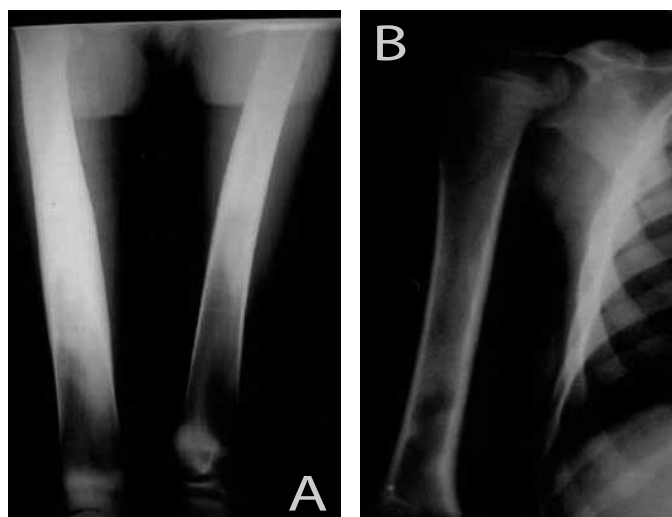


Figura 2 – Radiografias do fêmur em ântero-posterior, bilateral (A), e do úmero direito (B), evidenciando esclerose diafisária, espessamento cortical e diminuição do canal medular.

DISCUSSÃO

A DDP é uma doença genética, herdada por um traço autossômico dominante, mas ainda não está totalmente explicada. Uma mutação no gene *TGFβ1* no cromossoma 19q13, que se traduz no aumento da atividade dessa proteína, parece estar na origem dessa entidade clínica ⁽⁶⁾. Acredita-se ainda que o gene envolvido estaria ligado à formação óssea endocondral e intra-membranosa, além do fator de crescimento transformador beta ⁽⁷⁾.

Histologicamente observa-se o espessamento e esclerose óssea às custas da cortical, com envolvimento do periósteo e endósteo, atividade osteoblástica e osteoclástica aumentadas, com presença de osso neoformado. Com a progressão da doença, os ossos compactos podem ir se transformando em esponjoso ^(8, 9). O quadro clínico pode, ocasionalmente, acompanhar-se de manifestações sistêmicas, como anemia, leucopenia e hepato-esplenomegalia, por estenose e comprometimento medular ^(10, 11). Embora possa ser sugerido pela observação, o comprometimento neuromuscular não faz parte do quadro clínico ^(12, 13).

As características clínicas são muito variáveis. A idade de início dos sintomas é dos 10 aos 15 anos, com leve predominância no sexo masculino, onde os sintomas mais comuns são a dor em algum dos membros (processo de neoformação óssea ativo), fraqueza muscular (que se caracteriza na história como atraso para deambular, dificuldade para correr e fadigabilidade aos mínimos esforços). Ao exame físico se observa membros finos e longos, hipotrofia de tecido muscular e subcutâneo retardo na puberdade, hipogonadismo, pele seca e dura, cáries dentárias, exoftalmia, marcha bamboleante, hiperlordose lombar, genu valgum e espessamento dos ossos longos. ⁽¹⁾

Esses achados podem confundir o diagnóstico com doenças neuromusculares quando as radiografias não são feitas. As

localizações mais frequentes são nos ossos longos tubulares, de forma simétrica e bilateral, sendo a tíbia, o osso mais acometido. Depois em frequência vem o fêmur, fíbula, úmero, rádio, e ulna, clavícula ⁽¹⁴⁾. Com a progressão da doença, o crânio, pelve, e vértebras podem ser afetados, sendo as falanges raramente acometidas. ⁽¹⁵⁾ A esclerose da base do crânio pode levar ao estreitamento dos forames craniais, com alterações ópticas e auditivas ⁽⁹⁾.

Os achados laboratoriais não ajudam muito no diagnóstico, podendo-se observar alterações nos marcadores de atividade óssea, o que pode ser útil para se determinar a atividade da doença. A fosfatase alcalina e a excreção de hidroxiprolina urinária se encontram elevadas em 40% dos pacientes ⁽¹⁵⁾. Níveis séricos de osteocalcina, pró-colágeno e fosfato podem estar elevados, enquanto o VHS e o Ca estão diminuídos ⁽¹⁶⁾.

Os achados radiológicos progridem juntamente com a atividade da doença. São observados esclerose e espessamento diafisário, periosteal e endosteal, simétrico, bilateral. O processo se inicia no istmo diafisário e se estende nas duas direções às metáfises, mas permanecendo diafisário. Fises e epífises são normais. O diâmetro ósseo se alarga com a progressão da doença, a medular se estreita, a cortical se torna regular. Somente os elementos posteriores das vértebras são acometidos ocasionalmente, não ocasionando estenose ⁽⁹⁾. Quando inativas, as lesões não surgem à cintilografia. A Tomografia computadorizada mostra que a distribuição da esclerose é uniforme, e juntamente com a ressonância nuclear magnética são utilizadas para avaliar a compressão dos nervos cranianos. A cintilografia é importante para avaliar áreas de atividade da doença, mesmo antes de surgirem nas radiografias ^(9, 17).

O diagnóstico diferencial se faz com outras displasias ósseas esclerosantes: displasia fibrosa, intoxicação por metais pesados, fluorose, hipervitaminose, hiperfosfatase, osteopetrose, displasias metafiárias e quando osso único de crianças e adolescentes, a osteomielite, osteoma, osteóide, osteoblastoma e sarcoma de Ewing. Mas os mais importantes são a doença de Caffey ou hiperostose cortical infantil, doença de Ribbing e a displasia craniodiafisária.

A doença de Caffey surge mais precocemente, do nascimento ao 6º mês de vida, é autolimitada, assimétrica e afeta a mandíbula, clavícula e costelas, com hiperirritabilidade, febre e edema de partes moles. A doença de Ribbing tem um aspecto radiológico semelhante, mas afeta somente as extremidades inferiores, nem sempre simétricos, musculatura normal, acomete mais adultos jovens, tem alta incidência familiar e não é progressiva. Já a displasia craniodiafisária tem um envolvimento crânio-facial mais extenso e precoce, retardo mental, maior acometimento de ossos cranianos e é autossômica recessiva.

O tratamento é basicamente conservador, com uso de aines e corticóides para alívio da dor e fisioterapia para melhorar

a função do membro, através do fortalecimento muscular e ganho de amplitude de movimento articular. Os corticóides são utilizados quando os sintomas não melhoram com os aines. Eles ainda ajudam a melhorar a fadiga e a habilidade em correr, mas não alteram a história natural da doença apesar de alguns estudos mostrarem um aumento da atividade osteoclástica, com consequente aumento da reabsorção e remodelamento ósseo e diminuição da deposição de osso neoformado. ⁽¹⁸⁾ São utilizadas baixas doses, conforme o peso da criança, sendo a mais utilizada a prednisona, por curto período, tentando-se evitar as complicações a longo prazo dos corticóides.

O tratamento ortopédico cirúrgico se faz necessário quando existem deformidades a serem corrigidas, como flexo do joelho, genu valgum, torção tibial externa ou outras, sendo então realizadas osteotomias. A cirurgia também poderá estar indicada no alargamento do canal medular e na descompressão neurológica. A consolidação óssea é normal, apesar de ser um osso mais macio e vascularizado ^(4, 18).

REFERÊNCIAS

1. Naveh Y, Kaftori JK, Alon U, et al. Progressive diaphyseal dysplasia: genetics, clinical and radiologic manifestations. *Pediatrics* 1984; 74: 399.
2. Camurati M: Di un raro caso di osteite simmetrica ereditaria degli inferiori. *Chir Organi Mov* 1922; 6: 662.
3. Englemann G: Ein Fall von Osteopathia hyperostotica sclerotisant multiplex infantilis. *Fortschr Geb Rontgenstr* 1929; 39: 1101.
4. Calabria AF, Marcelo CG, Catalani J, Ottero RJ: Doença de Camurati-Englemann: relato de caso com acometimento ósseo grave. *Radiol Bras* 2005;38(6): 471-72.
5. Griffiths D: Englemann's disease. *J Bone Joint Surg* 1956; 38: B312.
6. Janssens K, ten Dijke P, Ralston SH, Bergmann C, Van Hul W. Transforming growth factor-beta 1 mutations in Camurati-Englemann disease lead to increased signaling by altering either activation or secretion of the mutant protein. *J Biol Chem* 2003; 278(9): 7718-24.
7. Saraiva JM. Progressive diaphyseal dysplasia: a three-generation family with markedly variable expressivity. *Am J med* 1997; 71: 348.
8. Cohen J, Staes JD: Progressive diaphyseal dysplasia: report of a case with autopsy findings. *Lab Invest* 1956; 5: 492.
9. Kaftori JK, Wilson FC: Progressive diaphyseal dysplasia: radiographic follow-up and CT findings. *Radiology* 1987; 164: 777.
10. Crisp AJ, Brenton DP. Englemann's disease of bone—a systemic disorder? *Ann Rheum Dis* 1982; 41(2): 183-8.
11. Mondal RK, Karmakar B, Chandra PK, Mukherjee K. Ghosal type hemato-diaphyseal dysplasia: a rare variety of Englemann's disease. *Indian J Pediatr* 2007; 74(3): 291-3.
12. Yoshioka H, Mino M, Kiyosawa N, Hirasawa Y, Morikawa Y, Kasubuchi Y et al. Muscular changes in Englemann's disease. *Arch Dis Child* 1980; 55(9): 716-9.
13. Bondestam J, Pihko H, Vanhanen SL, Brander A, Toiviainen-Salo S, Martinen E et al. Skeletal dysplasia presenting as a neuromuscular disorder - report of three children. *Neuromuscul Disord* 2007; 17(3): 231-4.
14. Greenspan A: Sclerosing bone dysplasias: a target-site approach. *Skeletal Radiol* 1991; 20: 561.
15. Hundley JD, Wilson FC: Progressive diaphyseal dysplasia: review of the literature and report of seven cases in one family. *JBJS* 1973; 55: A461.
16. Hernandez MV, Peris P, Guanabens N, et al. Biochemical markers of bone turnover in Camurati-Englemann disease: a report of four cases in one family. *Calcif Tissue Int* 1997; 61: 48.
17. Applegate LJ, Applegate GR, Kemp SS: MR of multiple cranial neuropathies in a patient with Camurati-Englemann disease: report case. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991; 12: 557.
18. Allen DI, Sanders AM, Northway WH, et al: Corticosteroids in the treatment of Englemann, s disease: progressive diaphyseal dysplasia. *Pediatrics* 1970; 46: 523.