

PICNODISOSTOSE

REGISTRO DE DOIS CASOS NA MESMA FAMILIA

RUBENS N. A. DE A. REIMAO *
ARON J. DIAMENT **

Picnodisostose é doença rara definida como entidade clínica por Maroteaux e Lamy em 1962^{18,19}. Em revisão feita por Elmore (1967)⁶ haviam sido descritos 33 casos na literatura sendo o diagnóstico retrospectivo em 27. Desde então outros 26 casos foram acrescentados^{2,3,4,5,8,12,15,16,20,22,25,32}. Esta patologia caracteriza-se por baixa estatura, displasia dos ossos do crânio com presença de múltiplos ossos wormianos, persistência de fontanelas, não fechamento das suturas e abaulamento frontal e occipital, ausência de seios paranasais, perda do ângulo da mandíbula, displasia das falanges terminais e aumento da densidade óssea com tendência a fraturas. Em vários casos descritos observa-se acometimento dos familiares^{2,6,18,30} sendo provável herança autossômica recessiva^{2,6,30,51}, existindo evidências de que o locus gênico da patologia esteja situado em um braço curto de um dos pequenos cromossomas acrocêntricos, provavelmente G22⁷. Dois novos casos, típicos desta patologia são aqui apresentados, pertencentes à mesma irmandade.

OBSERVAÇÃO

Caso 1 — S.S.S., 8 anos de idade, sexo masculino, atendido no ambulatório de Neuropediatria em 22-02-78 (RG 2047746k). Foi trazido à consulta por apresentar fontanela ampla, crânio desproporcionalmente grande em relação à sua estatura. *Antecedentes* — Trata-se do quarto filho, da quarta gestação que decorreu sem intercorrência, seguida de parto normal a termo. Com um mês de idade foi notado que sua cabeça era desproporcionalmente grande e fontanelas amplas. Aos 4 meses de idade passou a apresentar crises convulsivas hemigeneralizadas à direita, de curta duração, na frequência de uma a cada dois meses. Não apresentou mais crises após os 2 anos de idade. Ultrapassou as várias etapas do desenvolvimento neuropsicomotor dentro da normalidade; entretanto, sempre houve baixo desenvolvimento pândero-estatural. Negadas outras patologias, traumatismos ou fraturas. Pais consangüíneos, primos em primeiro grau; pai com 40 anos e mãe com 37 anos, normais. Uma irmã com baixo desenvolvimento pândero-estatural e características semelhantes ao paciente

Trabalho da Clínica Neurológica do Departamento de Neuropsiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo: * Médico residente; ** Livre Docente.

(Caso 2 — E.S.S.). Dois irmãos de 6 e 18 anos e duas irmãs de 3 e 10 anos, todos normais. *Exame físico geral e especial* — Peso 18.500g; estatura 104cm; envergadura 97cm; Cabeça: perímetro cefálico 53cm; biauricular 32cm e ântero-posterior 33,5cm. Fontanela bregmática 8X8cm e lambdóide 4X4cm. Sutura lambdóide, coronárias e sagital abertas à palpação. Abaulamento bifrontal proeminente. Hipoplasia do maciço facial com discreta proptose. Perda dos ângulos da mandíbula. Dentes em regular estado de conservação com má oclusão. Orelhas sem alterações. Nariz fino e curvo (nariz de papagaio). Tórax estreito e cônico com discreto *pectus excavatum*. Clavículas sem alterações. Abdome sem hérnias, fígado a 3cm do rebordo costal direito. Coluna com discreta escoliose dextro-côncava. Pelve sem alterações. Mãos e pés curtos, com falanges sulcadas curtas e grossas, principalmente as ditais. Unhas das mãos e pés côncavas, em forma de colher. Exame neurológico normal para a idade. Exame psicológico* — Criança com nível mental normal (teste de Stanford-Binet forma L-M), $QI=92$. Exame odontológico: dentição mista normal para a idade cronológica. Má oclusão devida ao não desenvolvimento das arcadas. Eletrencefalograma feito em vigília e durante sonolência e sono espontâneos, mostrando descargas de ondas ponteagudas de projeção na região parietal mediana. Exames radiológicos (Fig. 2) — Aumento da densidade óssea, alargamento de suturas, hipoplasia de mandíbula com perda do ângulo mandibular, presença de ossos wormianos. Seios maxilares não pneumatizados. Ossos longos com aumento generalizado da densidade e espessamento da cortical. Presença de linha de fratura no terço médio da tíbia direita. Deformidade lembrando calo ósseo no terço medial da tíbia esquerda. Coluna com aumento generalizado da densidade óssea com acentuação do forame nutrienste. Espondilolistese em L5-S1 e L4-L5. Enzimas séricas — fosfatase alcalina, GOT, GPT, DHL, HBDH, Gama-GT LAP e CPK normais. Cálcio, fósforo inorgânico e magnésio séricos normais. Aminoácidos urinários dentro dos limites normais para a idade. Aminoácidos séricos mostrando glicina-serina = 3,4mg% (normal = 1,7-2,9mg%) e fenilalanina = 8mg% (normal = 0,6-4,0mg%), portanto com discreto aumento destas frações estando as restantes dentro dos limites da normalidade.

Caso 2 — E.S.S., 12 anos de idade, sexo feminino, atendida no ambulatório de Neuropediatria em 22-03-78 (RG 2050622J). A paciente foi trazida à consulta por apresentar sintomatologia semelhante a seu irmão (Caso 1 — S.S.S.). Trata-se da segunda filha, da segunda gestação a qual foi normal. Parto normal e a termo. Etapas de desenvolvimento neuropsicomotor dentro de padrões normais. Por outro lado, sempre apresentou baixo desenvolvimento pôndero-estatural e fontanelas amplas. Aos 3 anos de idade apresentou crise convulsiva hemigeneralizada à direita, de curta duração que se repetiu por mais duas vezes, sendo a última aos 6 anos de idade. Nega outras patologias exceto que nos últimos 4 anos fraturou a tíbia direita duas vezes e, a esquerda uma vez, sempre por traumatismos leves. Pais consangüíneos, primos em primeiro grau (Gráfico 1). *Exame físico geral e especial* — Peso 24.900g; estatura 126,5cm; envergadura 122cm. Cabeça: perímetro cefálico 51cm; biauricular 31cm; ântero-posterior 31,5cm. Fontanela bregmática 2,5X2,5cm e lambdóide 2X3cm. Sutura lambdóide parcialmente separada de até 2cm. Abaulamento bifrontal proemi-

* Agradecemos o exame à psicóloga Beatriz Helena Lefèvre.

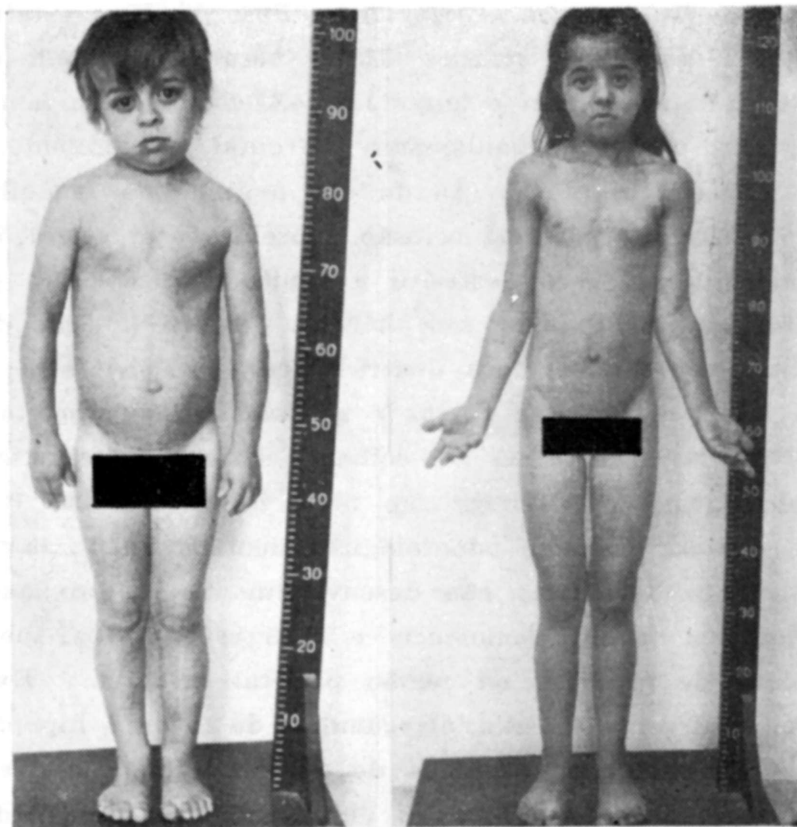


Fig. 1 — Caso 1 (S.S.S.) e caso 2 (E.S.S.): Baixa estatura, membros curtos, pectus escavatum.

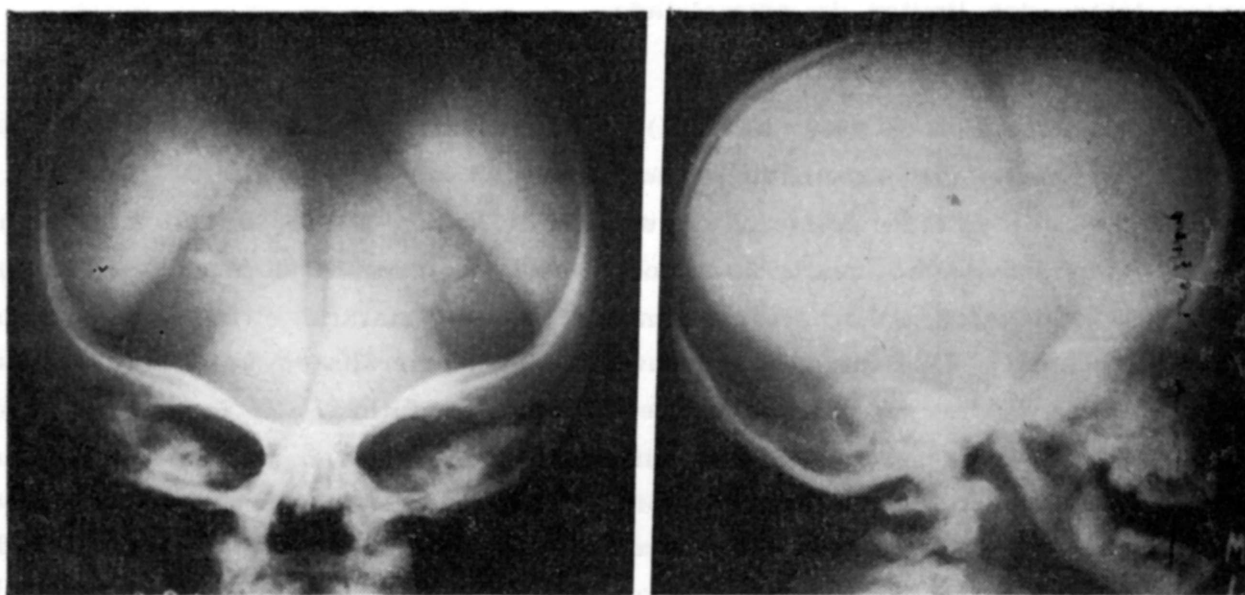


Fig. 2 — Caso 1 (S.S.S.) Raios X de crânio (frente e perfil) mostrando aumento de densidade óssea, suturas coronárias, lambdóides e sagital intensamente abertas. Seios paranasais hipoplásicos, não pneumatizados, hipoplasia de ossos da face, retificação do ângulo da mandíbula.

nente. Hipoplasia de ossos da face, principalmente maxilares. Perda do ângulo mandibular e palato alto. Dentição com má oclusão. Nariz fino e curvo (nariz de papagaio), orelhas sem alterações. Tórax estreito e cônico com discreto *pectus excavatum*. Presença de brotos mamários normais para a idade. Clavículas sem alterações. Coluna e pelve sem alterações. Mãos e pés curtos e grossos, com falanges sulcadas e curtas, principalmente as distais de mãos e pés. Unhas curtas e côncavas, em "forma de colher". Exame neurológico normal para a idade. Exame psicológico (Stanford-Binet forma L-M): rebaixamento mental, $QI=61$. Exame oftalmológico mostrou acuidade visual e fundo de olhos normais. Exoftalmometria: AO 19 mm e DIO 85 mm, portanto valores normais. Eletrencefalograma, sem anormalidades. Exames radiológicos — Crânio e seios paranasais com aumento de densidade óssea, alargamento das suturas, hipoplasia de mandíbula com retificação do ângulo mandibular, presença de ossos wormianos. Transparência normal dos seios etmoidais com hipodesenvolvimento das demais cavidades. Ossos longos com aumento de densidade. Retardo no fechamento da artéria nutriente dos corpos vertebrais superiores. Há aparente escorregamento anterior de L5 por provável espondilolistese. Enzimas séricas — fosfatase alcalina, GOT, GPT, CPK, DHL, HBDH, Gama-GT e LAP dentro dos limites normais. Cálcio, fósforo inorgânico e magnésio séricos normais. Aminoácidos urinários: cistina+ornitina = 107,3% (normal: 4,8-35,8mg%), portanto com aumento destas frações, sendo o restante normal. Dosagem sérica de aminoácidos: serina+glicina = 6,7mg% (normal 1,5-2,9mg%); alanina = 3,0mg% (normal: 1,3-2,7mg%), fenilalanina = 5,3mg% (normal: 0,6-4mg%) e isoleucina + 4,4mg% (normal: 1,1 — 3,5mg%), portanto com aumento destas frações, sendo o restante normal.

COMENTARIOS

Na picnodisostose o nanismo é um dado constante, com altura final inferior a 150cm^{18,19} exceto no caso descrito por Schuler²⁹ com 155cm de altura, sendo as extremidades proporcionalmente mais curtas que o tronco. Nos dois casos aqui descritos observa-se tanto a baixa estatura como as extremidades curtas (Figs. 1 e 2). Quanto ao sexo, a distribuição é igual⁶ e quanto à origem étnica já foram descritos casos em caucasianos^{7,19,33}, negros^{23,7,31} e árabes⁷.

O crânio pode apresentar bossas frontais e occipitais, havendo desenvolvimento facial insuficiente. Hipoplasia dos seios paranasais²⁵ que são pouco pneumatizados embora, segundo Dusenberry e Kane⁵, deva-se levar em consideração que a maioria dos estudos da literatura tenha sido feita em crianças. Nos casos 1 e 2, considerando-se a faixa etária, nota-se acentuada falta de pneumatização dos seios, principalmente maxilares. Como traço característico em 87% dos casos⁶, ocorre persistência de fontanela bregmática, disjunção de suturas, especialmente parieto-occipitais e presença de ossos wormianos, mesmo na idade adulta^{6,26}. Ocorre hipoplasia da mandíbula, insuficiente desenvolvimento de seus ramos e abertura do ângulo em 65% dos casos³². Todas estas características são evidentes nos dois casos aqui apresentados (Fig. 3). O palato geralmente é normal. Anomalias dentárias aparecem em 31% dos casos³² podendo dispor-se em dupla implantação e serem facilmente vulneráveis^{5,18};

num caso foi assinalada anodontia parcial²⁰. Nos nossos casos observamos apenas má oclusão pelo pequeno desenvolvimento das arcadas. São relatados freqüentemente olhos com proptose^{1,23,33} e nariz “semelhante a papagaio”³⁰, como em nossos casos. O tórax é geralmente estreito^{7,14} e basicamente cônico, podendo haver sulco torácico³³. Anomalias de clavículas ocorrem em 6% dos casos³², especialmente aplasia da extremidade acromial^{9,33}. Não observamos essas anomalias nos dois casos apresentados. Em alguns casos foram descritas malformações diversas de coluna vertebral, como falta de segmentação de região cervical e lombar⁶, defeitos de soldadura de arcos vertebrais^{18,19} e anomalias morfológicas dos corpos vertebrais^{6,9,17,24}. Em ambos os casos apresentados nota-se espondilolistese lombo-sacra. Um caso descrito por Amila³ mostrava platibasia com sinais piramidais. Nos casos aqui apresentados foram encontrados os típicos dedos curtos e grossos³³ e sulcados com unhas distróficas^{17,34} em forma de colher⁷. Radiologicamente nota-se hipoplasia ou aplasia de falanges distais^{11,34} que pode acometer, em grau variado, cada dedo¹⁷. Pode-se observar coxa valga e acetábulo raso, sendo raramente encontrado exagero da convexidade anterior da tibia, achados estes não encontrados em nossos casos. História de tendência a fraturas é vista em 89% dos casos³², como no caso 2. Geralmente, trata-se de fraturas transversas⁵ e a cicatrização se dá em tempo normal^{6,31}. Quanto à formação e reabsorção óssea, esta ocorre mais lentamente tanto a nível tissular, como celular²⁷. Deficiência mental não é uma característica obrigatória¹³ tendo sido descrita em 7 dos 34 casos revistos^{6,10,15}. Em nosso caso 1 a inteligência é normal e no caso 2, a deficiência mental foi observada. Na literatura não encontramos análise detalhada da deficiência mental bem como de sua evolução.

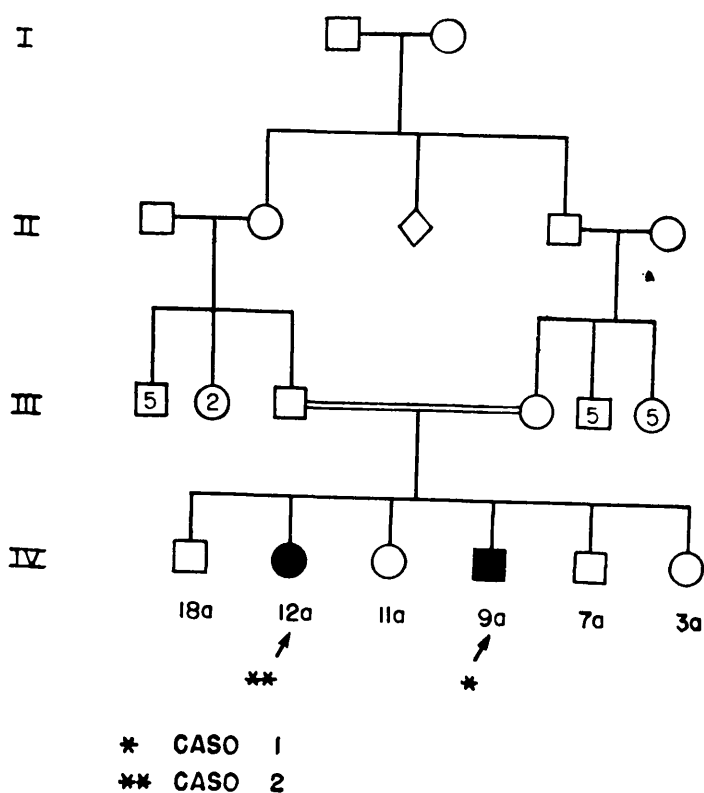


Fig. 3 — Heredograma mostrando os dois pro-
pósitos e origem de consangüinidade.

Nota-se alta incidência de consangüinidade dos pais que Maroteaux e Lamy^{18,19} admitiram ser de 20% e, segundo Sedano²⁰, seria de 36%. Vários estudos apontam a favor de padrões típicos de herança autossômica recessiva^{2,6,28,30}. Os casos aqui descritos também são compatíveis com este tipo de herança (Fig. 3)*. Elmore^{6,7} descreve um caso de supressão do ramo curto de um cromossomo acrocêntrico (provavelmente G22), achado esse que não foi confirmado em outros casos. Essa correlação é colocada em dúvida²⁵ já que outros indivíduos da família não acometidos apresentam também tal anomalia. Por outro lado, Elmore⁷ propõe que a presença hemizigótica do gene anormal autossômico na região de deleção seja a razão da manifestação clínica de seu propósito. Lacely¹⁶ descreveu um caso de picnodisostose com trissomia X a qual admite seja puramente por coincidência.

Nos casos descritos, quando pesquisados, os dados laboratoriais coincidem com os aqui encontrados, sendo uniformemente normais⁶ quanto à hemoglobina, urina, cálcio sérico, fósforo sérico, fosfatase alcalina, absorção da D-xilose, ácido fenilpirúvico, proteínas séricas totais e eletroforese, PBI, colesterol, testes de função adrenal, eletrólitos séricos e hormônio de crescimento¹⁵. Lentle¹⁶ fez análise de aminoácidos urinários cujos resultados foram normais em um caso. Nos nossos casos observou-se discreta elevação de cistina e ornitina na urina (caso 2); discreta elevação sérica de glicina, serina e fenilalanina (caso 1) e de glicina, serina, alanina, fenilalanina, isoleucina e leucina (caso 2). Deve-se levar em conta que todos estes desvios são leves podendo, provavelmente, ser devidos a variações de dieta.

O diagnóstico diferencial de picnodisostose é feito principalmente com osteopetrose de Albers-Schönberg por ambas apresentarem aumento generalizado de densidade óssea e dismorfias crânio-faciais. Nos casos bem definidos, como nestes apresentados, o diagnóstico diferencial é relativamente simples já que nesta última afecção a estatura é normal, a herança é autossômica dominante, existe acometimento medular progressivo com anemia e hepatomegalia, podendo também haver sinais de compressão de nervos cranianos e as dismorfias crânio-faciais e digitais serem bastante distintas.

RESUMO

São relatados dois casos típicos de picnodisostose ocorrendo na mesma família. São discutidos os achados clínicos, radiológicos e laboratoriais.

SUMMARY

Pycnodysostosis: report of two cases in the same family.

Two new cases of pycnodysostosis occurring in the same family are reported. Clinical, roentgenographic and laboratory findings are discussed.

* Agradecemos a feitura do exame genético à Dra. Anita Wajntal.

REFERENCIAS

1. ABOUD, M. A.; ABDIN, Z. H. & ALFY, O. — Albers-Schonberg disease: report of two cases in an egyptian family. *Pediat.* 71:131, 1954.
2. ALMEIDA, L. M. de — A genetic study of pycnodysostosis. *Ann. Genet (Paris)* 15:99, 1972.
3. AMLA, I.; BASAVARAJU, S. & MANIKYARAJU, V. — Pycnodysostosis: report of a case with platybasia and pyramidal tract signs. *Indian J. Pediat.* 40:66, 1973.
4. CHANDRASEKCHAR, K. P. — Pycnodysostosis: a case report. *J. Assoc. Physic. India* 20:867, 1972.
5. DUSENBERRY, J. F. & KANE, J. J. — Pycnodysostosis: report of three new cases. *Am. J. Roentgenol.* 99:717, 1967.
6. ELMORE, S. M. — Pycnodysostosis: a review. *J. Bone Joint Surg.* 49-A: 157, 1967.
7. ELMORE, S. M.; NANCE, W. E.; McGREEN, B. J.; EMGEL-de MONTNOLLIN, M. & ENGEL, E. — Pycnodysostosis, with a familial chromosome anomaly. *Am. J. Med.* 40:273, 1966.
8. EMANI-AHARI, Z.; ZARABI, M. & JAVID-SHIRAZ, B. — Pycnodysostosis. *J. Bone Joint Surg.* 51-B: 307, 1969.
9. GIACCAI, L.; SALAAM, M. & ZELLWEGGER, H. — Cleidocranial dysostosis with osteopetrosis. *Acta Radiol.* 41:417, 1954.
10. GIEDION, A. & ZACHMANN, M. — Pycnodysostosis. *Helv. Paediat. Acta.* 21:612, 1966.
11. GROSSEREZ, M.; TREHEUX, A.; STRICKER, M. & METZ, R. — Une nouvelle observation de pycnodysostose. *J. Radiol. Electr.* 47:446, 1966.
12. GRÜNEBAUM, M. & LANDAU, B. — Pycnodysostosis. *Brit. J. Radiol.* 41:359, 1968.
13. HOLMES, L. B.; MOSER, H. W.; HALLDORSSON, S.; MACK, C.; PANT, S. S. & MATZILEVICH, B. — Mental Retardation. The MacMillan Co., New York 1972, pp. 8-9.
14. KRABBE, K. H. — Les formes atypiques de la dysostose cleidocranienne (dysostose cranienne sans dysostose claviculaire). *Folia Psychiatr. Neurol. Neurochir. Neerlandica* 53:328, 1950.
15. LACEY, S. H.; EYRING, E. J. & SCHAFFER, T. E. — Pycnodysostosis: a case report of child with associated trissomy X. *J. Pediat.* 77:1033, 1970.
16. LENTLE, B. C. — Pycnodysostosis: a case report. *J. Canad. Assoc. Radiol.* 22:210, 1971.
17. LIEVRE, J. A.; CHAPUT, A. & CAMUS, J. P. — Pycnosostose de Maroteaux et Lamy (une observation). *Rev. Rhumatisme* 31:282, 1964.
18. MAROTEAUX, P. & LAMY, M. — Deux observations d'une affection osseuse condensante: la pycnodysostose. *Arch. Fr. Pediat.* 19:267, 1962.
19. MAROTEAUX, P. & LAMY, M. — La pycnodysostose. *Prèsse Méd.* 70:999, 1962.

20. MEMIN, Y.; HILTENBRAND, C.; GIUDICELLI, C. & PAPILLAUD, J. — Une maladie rare: la pycnodysostose. *Prèsse Méd.* 78:503, 1970.
21. MCKUSICK, V. A. — Generalized genetic disorders of osseous skeleton (editorial) *J.A.M.A.* 191:754, 1965.
22. NIELSEN, E. L. — Pycnodysostoses: review and report of 6 cases. *Ugeskr. Laeger.* (Copenhagen) 135:2093, 1973.
23. PALMER, P. E. S. & THOMAS, J. E. P. — Case reports: osteopetrosis with unusual changes in the skull and digits. *British J. Radiol.* 31:705, 1958.
24. PALMER, P. E. S. — Case reports: Osteopetrosis with multiple epiphyseal dysplasia. *British J. Radiol.* 33:455, 1960.
25. PIERA, E.; GONZALEZ, T.; FUENMAYOR GIMENEZ, T. de; SOLER RAMÓN, J. & FIGUEROLA PINO, P. — Picnodisostosis (A propósito de una observación). *Rev. Clín. Esp.* 122:443, 1971.
26. ROCA, J. — Osteosclerosis y disostosis craneal. *Prensa Med. Argentina* 44:1875, 1975.
27. SARNSETHSIRI, P.; HITT, O. K.; EYRING, E. J. & FROST, H. M. — Tetracycline-based study of bone dynamics in pycnodysostosis. *Clin. Orthop.* 74:301, 1971.
28. SARROUY, Ch.; GILLOT, R.; SANDRA, L.; LEGEAIS, G. & FAROUZ, S. — Deux cas d'osteopetrose essentielle dans une même fratrie. *Prèsse Méd.* 65:1692, 1957.
29. SCHULLER, S. — Pycnodysostose. *Arch. Dis. Child.* 38:620, 1963.
30. SEDANO, H. D.; GORLIN, R. J.; ANDERSON, V. E. — Pycnodysostosis: Clinical and genetic considerations. *Amer. J. Dis. Child.* 116:60, 1968.
31. SEIGMAN, E. L. & KILBY, W. L. — Osteopetrosis: report of a case and review of recent literature. *Am. J. Roentgenol.* 63:865, 1950.
32. SHIRAIISHI, S. — Pycnodysostosis (dysostosis petrosans). *Acta Orthop. Scand.* 42:227, 1971.
33. SJÖLIN, K. E. — Gargollism: forme frustrée. *Acta Paediat.* 40:165, 1951.
34. THOMSEN, G. & GUTTADAURO, M. — Cleidocranial dysostosis associated with osteoclerosis and bone fragility. *Acta Radiol.* 37:559, 1952.
35. WEISSMANN-NETTER, R. & LORCH, P. — Nanisme familial avec densification généralisée du squelette et dysgenèse polytopiques. *Sem. des Hôpitaux de Paris* 32:2713, 1956.

Clínica Neurológica — Hospital das Clínicas — Caixa Postal 3461 — 01000 São Paulo, SP — Brasil.