

## *Retardo de Desenvolvimento Associado à Osteopetrose*

## *apresentação de caso*

### RESUMO

A osteopetrose é uma doença genética rara, com variação na sua expressividade e no seu modo de herança e que caracteriza-se, basicamente, pela esclerose óssea generalizada resultado de um desequilíbrio entre formação e reabsorção ósseas. Descreveremos um caso desta doença em que um retardo de desenvolvimento associado a fraturas ósseas iniciaram a investigação. E.D.C., 19 anos e 9 meses, foi encaminhado ao serviço médico por alteração esquelética e baixa estatura. Iniciou aumento de volume testicular e pilificação pubiana aos 18 anos, com progressão lenta da puberdade. Há 6 meses apresentou fratura de antebraço após queda da própria altura. Ao exame físico apresentava estatura de 141,5 cm; peso 38,5 kg; estadiamento puberal em GIII PII com idade óssea de 13 anos e 6 meses. O exame radiológico do esqueleto apresentou uma hiperdensidade óssea com alterações típicas de osteopetrose, com sinais de fratura em ulna e colo de fêmur, ambos à direita. A densitometria óssea encontrava-se 10,65 e 15,55 desvios-padrão acima da média para sua idade em coluna lombar e fêmur respectivamente. As dosagens hormonais revelaram níveis reduzidos de testosterona total para a idade cronológica (245 ng/dl) com gonadotrofinas basais normais; hormônio de crescimento (GH) responsivo à hipoglicemia e níveis de fator de crescimento semelhante a insulina-I (IGF-I) diminuídos para o estágio puberal. Os níveis de cálcio (Ca), fósforo (P), atividade de fosfatase alcalina (FA) e paratormônio intacto (PTH) plasmáticos estavam dentro da normalidade. A incidência de osteopetrose em nosso meio é bastante rara, e sua associação com baixa estatura e retardo puberal é conhecida, sendo provavelmente de origem multifatorial, afetando mais intensamente as formas graves da doença, onde a anemia crônica e infecções de repetição estão presentes. As alterações displásicas do tecido ósseo e das cartilagens de crescimento inerentes a osteopetrose certamente desempenham um papel importante na baixa estatura. (**Arq Bras Endocrinol Metab** 1998;42/6:483-488).

*Cristina Khawali  
Carmen A.C. Rezende  
Marise Lazaretti Castro*

*Disciplina de Endocrinologia,  
Universidade Federal de São Paulo,  
SP (CK, MLC) e  
Faculdade de Medicina de  
Pouso Alegre, MG (CACR)*

**Unitermos:** Osteopetrose; Baixa estatura; Retardo puberal; Fraturas

### ABSTRACT

Osteopetrosis is a rare genetic disease, characterized by marked radio-density of the bones throughout the skeleton. Heterogenous clinical, biochemical, and histological features suggest that the disease is multifactorial. We will describe a case with severe growth delay and bone fractures. EDC, 19 years and 9 months old, that came to us due to a skeleton alteration and growth failure. His puberty begun at 18 years old, with slow progress. Six months ago, after falling from his own high he broke his right forearm. He was 141,5 cm high and weighted 38,5 kg, with bone age at 13 years and 6 months. The skeleton examination showed hyperdensity of the bones with typical alteration observed in osteopetrosis with signs of fractures in ulna and femur both on the right. The bone density were on lumbar spine and femoral neck respectively 10,65 and 15,55 SD higher than the average for his own age. The dosages of the hormones showed

*Recebido em 24/03/98  
Revisado em 10/08/98  
Aceito em 30/08/98*

total testosterone levels below normal for chronological age (245 ng/dl); normal basal and stimulated gonadotropins levels, GH responsive to hypoglycemia and insulin-like growth factor-I (IGF-I) level low for puberal stage. The plasma calcium (Ca), phosphorus (P), alkaline phosphatase (FA) and intact parathormone (PTH) levels were on the normal range. The incidence of osteopetrosis in our country is very low and its association with short stature and delayed puberty is well known. The dysplastic bone associated to chronic anemia and repeated infections present mainly in the severe forms of the disease are probably the major causes for the delayed development. (*Arq Bras Endocrinol Metab* 1998;42/6:483-488).

**Keywords:** Osteopetrosis; Short stature; Delayed puberty; Fractures

**O**TERMO OSTEOPETROSE foi introduzido em 1922 por Kashner (1) e designa uma síndrome que caracteriza-se, basicamente, pela esclerose óssea generalizada. Esta síndrome foi inicialmente descrita por Heinrich Albers-Schönberg (2) em 1904, um radiologista alemão que detectou osteosclerose generalizada e múltiplas fraturas em um homem de 26 anos.

Trata-se de doença genética rara, com variação na sua expressividade e no seu modo de herança. No Brasil, em estudo realizado por Salzano e colaboradores (3), sua incidência na população geral foi estimada em 1:100.000. Quando sintomática, as alterações são principalmente ósseas e hematológicas, porém, manifestações outras como neurológicas, imunológicas, infecciosas e morfológicas podem ocorrer.

Descreveremos um caso de osteopetrose em sua forma moderada associada a retardo pômdero-estatural e puberal e faremos uma breve revisão da literatura.

### RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, branco, trabalhador rural, natural e procedente do interior de Minas Gerais, com 19 anos e 9 meses foi encaminhado ao serviço de Endocrinologia da UNIFESP por alteração esquelética de antebraço direito, verificada em radiografia realizada por fratura deste membro após trauma. É o segundo filho de uma prole de quatro. A gestação e o parto ocorreram sem intercorrências, com peso ao nascimento de 2800 g. Apresentou crescimento normal até os 13 anos, quando a família notou parada do crescimento. Iniciou aumento de volume testicular e de crescimento de pêlos pubianos aos 18 anos.

Há um ano refere dor em articulação coxo-femoral à direita, que piora com o exercício e melhora com o repouso. Há 6 meses, após queda da própria altura, houve fratura do antebraço direito e ao raio X foi verificada esclerose dos ossos desta região.

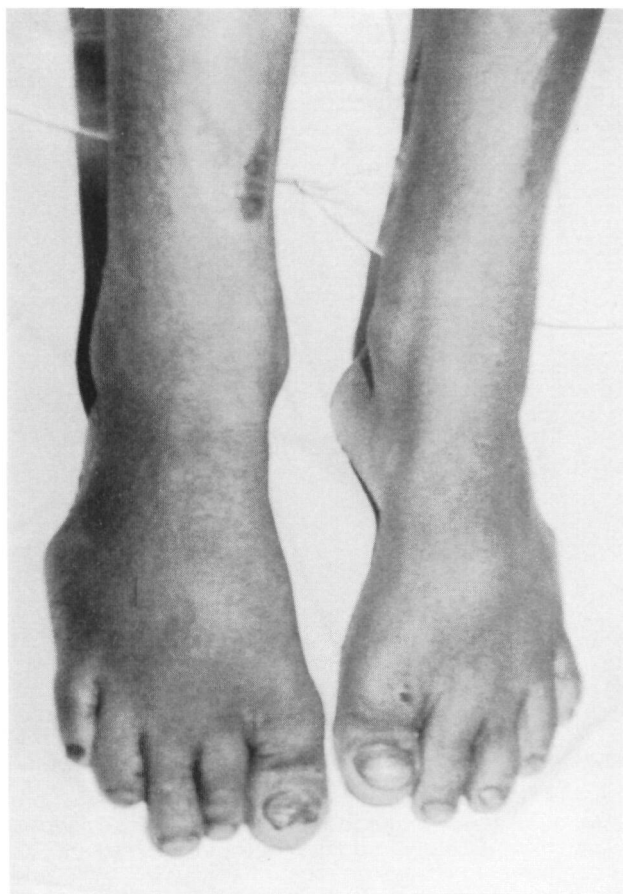
Os pais do propósito não são consanguíneos e seus três irmãos vivos têm desenvolvimento normal.

O peso (38,5 kg) e a altura (141,5 cm) estavam abaixo do 5º percentil na curva de crescimento. Tiróide era normal à palpação. Apresentava palato ogival e cáries em todos os dentes. O fígado e o baço não eram palpáveis. Testículos eram tópicos com volumes de 10 ml à direita e 12 ml à esquerda, pênis com 8 cm de comprimento e pilificação pubiana escassa com pêlos longos e finos, correspondendo ao estágio puberal GIII PII, segundo Tanner (4). Havia um importante aumento das articulações interfalangeanas de mãos e pés, com desvio medial da falange distal do 3º dedo da mão esquerda e desvio lateral da falange distal do 4º dedo da mão esquerda (Fig.1), além de alargamento do ante-pé bilateralmente, devido a um desvio medial de todos os metatarsos (Fig.2).

O estudo radiológico do esqueleto apresentou uma hiperdensidade óssea, principalmente em base de crânio e epífises de ossos longos, com espessamento da cortical e estreitamento do canal medular, com sinais de fratura em ulna direita e fêmur direito. Em porção meta-diafisária de fêmur observou-se um alargamento em "frasco de Erlenmeyer", estriamentos transversais



**Figura 1** - Mãos do paciente com osteopetrose mostrando encurtamento e alargamento das falanges.



**Figura 2** - Pés do paciente com osteopetrose mostrando o encurtamento dos dedos e alargamento das falanges distais.

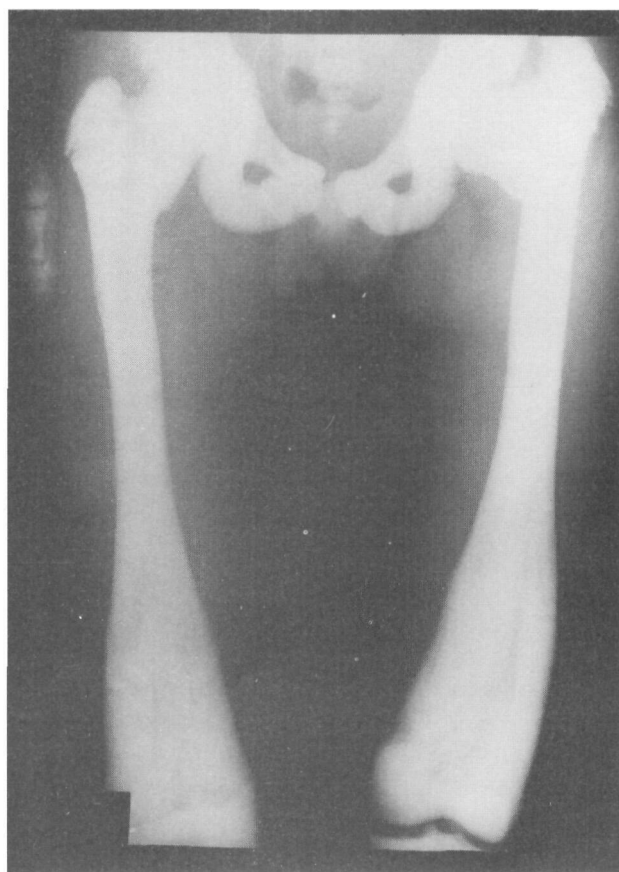
demonstrando linhas de crescimento, além de fragmentação da cabeça femural à esquerda (Fig.3). Nas vértebras observou-se região radiolucente medial com esclerose dos planaltos disciais, formando a imagem denominada de "vértebra em sanduíche" (Fig.4). Estas alterações são típicas da osteopetrose e estavam presentes em todo o esqueleto.

A radiografia das mãos e punhos mostrou idade óssea de 13 anos e 6 meses, com fragmentação das epífises ósseas, encurtamento de falanges e preenchimento da região medular (Fig.5). A densidade mineral óssea avaliada pela densitometria duo-energética de raio X (DPX-L, Lunar) foi em coluna lombar (L2-L4) 2,362 g/cm<sup>2</sup>, com Z = +10,65 para a própria idade) e em colo de fêmur 2,859 g/cm<sup>2</sup> (Z = +15,55 para a própria idade). Os níveis plasmáticos de Ca, P, FA e PTH intacto estavam dentro da normalidade, com calciúria de 24 h reduzida (17 mg/24 h para o VN de 55 a 160 mg/24 h). A atividade de fosfatase ácida foi de

18,2 U/l, (V.N. até 10 U/l), achado compatível com o quadro de osteopetrose. Ausência de anemia e séries branca e plaquetária normais foram demonstradas pelo hemograma.

O GH atingiu 34,6 mU/l aos 90 minutos após a infusão endovenosa (EV) de insulina regular (0,1U/kg de peso corporal). O TSH basal era de 2,1 mU/l, LH basal era de 0,4 U/l e o FSH era de 1,0 U/l, todos dentro da normalidade. Após injeção EV de LHRH 100 µg o LH elevou-se para 21,8 U/l aos 30 minutos do teste. A testosterona basal era de 245 ng/dl (VN = 400 a 1200 ng/dl para a idade cronológica). A IGF-I era de 120 ng/ml (VN = 180 a 780 ng/ml para a idade cronológica e VN = 200 a 900 ng/ml para a idade óssea).

À ultra-sonografia de abdome observou-se hepaatoesplenomegalia e à tomografia computadorizada de



**Figura 3** - Radiografias de ambos os fêmures e bacia do paciente com osteopetrose, demonstrando alargamento meta-diafisário em "frasco de Erlenmeyer", alargamento cortical com preenchimento parcial da medula óssea, linhas transversais de crescimento além de fragmentação da epífise proximal de fêmur direito.

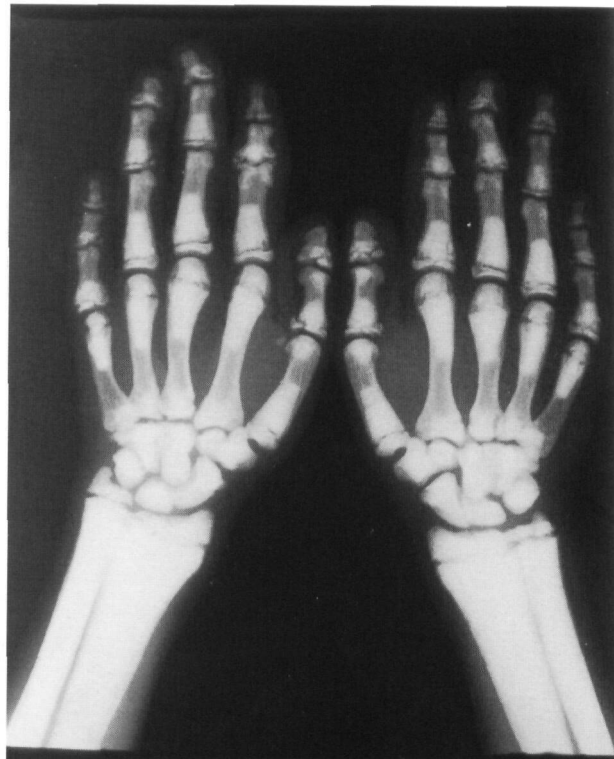


**Figura 4** - Radiografia de coluna tóraco-lombar, demonstrando zonas mediais radiolúcidas nas vértebras intercaladas com esclerose de planaltos disciais, caracterizando as "vértebras em sanduíche", típicas de osteopetrose.

crânio um acentuado espessamento e esclerose dos osso da base do crânio, porém sem compressão dos nervos ópticos e hipófise normal.

O paciente foi orientado a realizar dieta com restrição de cálcio, associado a uma formulação com 2 g de fosfatos em cápsulas para estimular a reabsorção óssea e a iniciar a reposição hormonal com testosterona.

Após um ano de seguimento, o paciente mantém quadro de dor moderada em articulação coxo-femoral direita, onde provavelmente, necessitará de uma prótese. Sua velocidade de crescimento foi de 5,5 cm ao ano (abaixo do 3º percentil para idade óssea). A puberdade progride lentamente, apenas com discreto aumento da pilificação pubiana e presença de pêlos axilares. Os níveis plasmáticos de Ca, P, FA e PTH intacto permaneceram normais. A densidade mineral óssea permaneceu inalterada.



**Figura 5** - Radiografia das mãos e punhos do paciente com osteopetrose demonstrando encurtamento das falanges, especialmente distais, fragmentação das epífises ósseas, preenchimento parcial da região medular por osso cortical, ossos de punhos, rádio e ulna escleróticos; idade óssea compatível com 13 anos e 6 meses

## DISCUSSÃO

Osteopetrose caracteriza-se por esclerose óssea e resulta de um desequilíbrio entre formação e reabsorção ósseas decorrente de uma disfunção dos osteoclastos. A ausência de espaço para a medula óssea resulta em hematopoiese extramedular com conseqüente alterações hematológicas severas, associadas à atrofia óptica e surdez por compressões nervosas, assim como retardo mental. Sua heterogenicidade clínica, bioquímica e histológica indica que seja uma doença multigênica. Embora sua etiologia seja desconhecida, trata-se de uma síndrome hereditária com 3 formas clínicas: 1) forma autossômica recessiva maligna ou infantil – manifesta-se no primeiro ano de vida por fraturas patológicas, infecções de repetição, anemia severa e sangramentos decorrentes de pancitopenia, com prognóstico obscuro e óbito dentro da primeira década de vida; 2) forma autossômica recessiva intermediária - presença de fraturas recorrentes, osteomielite mandibular com alterações dentárias, ane-

mia leve a moderada e hepatoesplenomegalia leve ou ausente. O diagnóstico é feito dentro da primeira década de vida; 3) forma autossômica dominante ou adulta - mais benigna, onde a maioria dos pacientes diagnosticados são assintomáticos (5). Os sintomas mais comum são as fraturas patológicas de repetição. Na osteopetrose o defeito genético ainda não foi identificado, entretanto, evidências sugerem a presença de um defeito nos osteoclastos que se encontram em número aumentado em estudos histomorfométricos e que à microscopia eletrônica não apresentam a formação da borda em escova para que ocorra a reabsorção óssea (5). Alguns pesquisadores identificaram um defeito também na função dos osteoblasto em cultura de células ósseas realizadas em dois casos de osteopetrose maligna (6).

Em alguns casos de osteopetrose severa em modelos animais (7) e em humanos (8) foram encontrados níveis de 1,25 dihidroxivitamina D elevados, sugerindo que osteoclastos e seus progenitores apresentem uma resistência a ação deste hormônio. Crianças com osteopetrose e quadro associado de raquitismo, baixos níveis de Ca e P e elevados de PTH circulantes também já foram descritas (9).

Acreditamos que nosso paciente apresenta a forma recessiva intermediária devido a gravidade das repercussões sistêmicas, induzindo um severo retardo puberal e baixa estatura, sem, entretanto, possuir alterações hematológicas graves observadas na forma infantil dita maligna. Os limites entre as formas leves e intermediárias, entretanto são pouco precisos, e estas duas formas podem ser indistinguíveis.

Baixa estatura é freqüente na osteopetrose, podendo ocorrer em 36% dos pacientes com a forma recessiva; porém, a secreção do hormônio de crescimento e os valores de IGF-I encontram-se normais nestes indivíduos (10). Outros fatores podem estar envolvidos, contribuindo para a baixa estatura nesta síndrome: presença de displasia óssea, de anemia com baixa oxigenação tecidual, de infecções de repetição particularmente respiratórias e ósseas (11). Neste caso, acreditamos ser a displasia óssea, com alterações significativas nas placas de crescimento o principal fator envolvido na baixa estatura com conseqüente retardo puberal, uma vez que o paciente não apresenta deficiência hormonal nos testes dinâmicos realizados. Entretanto, sabemos ocorrer um o retardo pñdero-estatural e puberal associado doenças crônicas nas quais o hipotálamo, por mecanismos ainda não completamente compreendidos, mantém um estado temporário de insuficiência funcional de GH e gonadotrofinas que se resolvem espontaneamente com a melhora ou compensação da doença

de base (12). O nível diminuído de IGF-I observado neste paciente apesar dos níveis normais de GH basal e estimulado falam a favor desta constatação.

O diagnóstico desta síndrome é radiológico, com a presença de osteosclerose difusa e generalizada, sendo o achado mais precoce o aumento da densidade na região da diáfise dos ossos de crescimento (13). A densitometria confirma a hiperdensidade e torna-se útil no seguimento para monitorar os resultados do tratamento (14).

Como visto em nosso paciente, o quadro bioquímico mineral é normal, exceto pela elevação da atividade de fosfatase ácida, aparentemente originária dos osteoclastos, e encontra-se com freqüência elevada nos casos de osteopetrose recessiva e dominante. Esta elevação pode ser devida também à presença de osteomielite, complicação não rara nesta patologia (5).

Diagnóstico diferencial do quadro radiológico deve ser feito com Doença de Paget, na qual a osteoesclerose é localizada em uma ou em poucas regiões do esqueleto, com a hiperostose cortical generalizada (esclerosteose ou síndrome de van Buchen), onde ocorre uma esclerose difusa da cortical, porém a coluna é geralmente poupada, com a displasia diafiseal progressiva (doença de Camurat-Engelman), na qual há esclerose fusiforme da superfície cortical da diáfise, poupando-se as epífises. Devem ser consideradas ainda no diagnóstico diferencial a picnodisostose, onde a osteoesclerose generalizada está associada a retardo mental e ausência do ângulo mandibular, a displasia óculo-dento-óssea, na qual ocorre aumento da mandíbula e osteoesclerose focal da pelve, os carcinomas metastáticos para o esqueleto, nos quais as lesões são difusas podendo atingir qualquer região e ainda com a mielofibrose que também apresenta aumento difuso da densidade óssea, mas a biópsia de medula óssea determina o diagnóstico (15).

As formas de tratamento utilizadas são bastante agressivas e com resultados pobres. O tratamento baseia-se na tentativa de aumentar a reabsorção óssea através do uso de altas doses de corticosteróides, PTH, fósforo, calcitriol, interferon gama ou fator estimulador de colônia dos macrófagos (16-18). Os resultados são diversos, às vezes conflitantes e transitórios.

O transplante de medula óssea (TMO) pode corrigir as anormalidades ósseas e imunológicas da osteopetrose. Deve ser reservado exclusivamente, para as formas recessivas malignas e desde que realizado precocemente e com pega das células hematopoiéticas doadas, produz, nestes casos graves, melhor prognóstico. As alterações hematológicas como anemia, plaquetopenia e leucopenia são corrigidas, com redução

no número de infecções de repetição e melhora na qualidade de vida (16,19,20). Em um destes estudos, a normalização da densidade óssea pós TMO foi observada em 2 de 4 pacientes avaliados através da densitometria óssea (19).

Em uma análise retrospectiva feita pelo Grupo Europeu de TMO em Erros Inatos do Metabolismo, foram avaliados 69 TMO realizados em pacientes portadores de osteopetrose autossômica recessiva durante 18 anos. Aqueles receptores de medula proveniente de doadores genotipicamente idênticos apresentaram uma sobrevida actuarial de 5 anos de 79%, com recuperação da função osteoclástica. O sucesso da terapêutica foi menor quanto menor a semelhança genotípica dos doadores. A recuperação osteoclástica esteve associada a uma hipercalcemia severa em 24% dos casos. As maiores causas de morte após TMO neste grupo analisado foram septicemia, aplasia medular com hemorragia e pneumonia intersticial, que ocorreram predominantemente no grupo de HLA não idênticos (20).

O TMO é, portanto, a única terapêutica curativa para a osteopetrose até o momento, porém seu sucesso depende de sua realização precoce e com genotipagem idêntica entre doador e receptor. Este tratamento, devido ao risco elevado do procedimento, é reservado para casos graves, em que a sobrevida é muito limitada pela doença.

## REFERÊNCIAS

1. Johnston CC, Lavy N, Lord T, Vellios F, Merrit AD, Deiss Jr WP. Osteopetrosis, a clinical, genetic, metabolic and morphologic study of the dominantly inherited, benign form. **Medicine** 1968;47:149-65.
2. Albers-Schönberg H. Roentgenbilder einer seltenen Knochenerkrankung. Demonstration vor dem Ärztlichen Verein in Hamburg, Sitzung vom 10.2, **Münich Med Wschr** 1904;41:365.
3. Salzano FM. Osteopetrosis: Review of dominant cases and frequency in a Brazilian State. **A Ge Me Ge** 1961; 10:353-7.
4. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. **Arch Dis Child** 1970;45:13.
5. Shapiro F. Osteopetrosis - current clinical considerations. **Clin Orthop Rel Res** 1993; 294:34-44.
6. Lajeunesse D, Busque L, Ménard P, Brunette MG, Bonny Y. Demonstration of an osteoblast defect in two cases of human malignant osteopetrosis. **J Clin Invest** 1996;98: 1835-42.
7. Zerwekh JE, Marks Jr. SC, McGuire JL. Elevated serum 1,25-dihydroxyvitamin D in osteopetrotic mutation in three species. **Bone Min** 1987;2:193-9.
8. Cournot G, Trubert-Thill CL, Petrovic M, Boyle A, Cormier C, Gireult D, et al. Mineral metabolism in infants with malignant osteopetrosis: Heterogeneity in plasma 1,25-dihydroxyvitamin D levels and bone histology. **J Bone Min Res** 1992;7:1-10.
9. Kaplan FS, August, CS, Fallon MD, Gannon F, Haddad JG. Osteopetrorickets. The paradox of plenty, pathophysiology and treatment. **Clin Orthop Rel Res** 1993;294:64-8.
10. Herbis AS, Al Jarallah A, Al Jurayyan NA, Bakr AMA, Al Rasheed AS, Mahdi AH. Growth hormone and IGF-I profile in short children with osteopetrosis. **Clin Invest Med** 1994;17:26-30.
11. Kahler SG, Burms JA, Aylsworth AS. A mild autosomal recessive form of osteopetrosis. **Am J Med Gen** 1984;17:451-64.
12. Styne D. Growth. In Greenspan FS & Strewler GJ. **Basic & Clin Endocrinol** Prentice Hall International Inc., 1997:157-91.
13. Greenfield GB. Cardinal roetgen features. In **Radiology and bone diseases**. Philadelphia: J.B. Lippincott company, 1986;393-402.
14. Kaplan F, August CS, Dalinka MK, Karp J, Fallon MD, Haddad JG. Bone densitometry osteopetrosis observation of osteopetrosis in response to bone marrow transplantation. **Clin Orthop Rel Res** 1993;294:79-84.
15. Manusov EG, Douville DR, Page LV, Triveld DV. Osteopetrosis (Marble bone disease). **Am Fam Phys** 1993;47:175-80.
16. Key LL Jr., Ries WL. Osteopetrosis - The pharmacologic basis of therapy. **Clin Orthop Rel Res** 1993;294:85-9.
17. Key LL Jr, Carnes D, Coles S, Holtrop M, Bar-Shavit Z, Shapiro F, et al. Treatment of congenital osteopetrosis with high-dose calcitriol. **N Engl J Med** 1984;310:409-14.
18. Kubo T, Tanaka H, Ono H, Moriwake T, Kazanki S, Seino Y. Malignant osteopetrosis treated with high doses of 1- $\alpha$ -hydroxyvitamin D<sub>3</sub> and interferon gamma. **J Pediatr** 1993;123:264-8.
19. Coccia PF, Krivit W, Cervenka J, Clawson C, Kersey JH, Kim TH, et al. Successful Bone marrow transplantation for infantile malignant osteopetrosis. **N Engl J Med** 1980; 302:701-8.
20. Gerritsen EJA, Vossen JM, Fasth A, Friedrich W, Morgan G, Padmos A, et al. Bone Marrow transplantation for autosomal recessive osteopetrosis. **J Pediatr** 1994;125: 896-902.

## Endereço para correspondência:

Cristina Khawali  
Rua Salvador Simões 938  
04276-000 São Paulo, SP  
Fax: 570-0095