



Relato de Caso / Case Report

Osteopetrose maligna – transplante de medula óssea***Malignant osteopetrosis – bone marrow transplantation***Maria L. Borsato¹Helaine C. Castro²Maria Pizza¹Helena R. M. Silva³Sílvia M. Luporini⁴Paula Y. Tanaka⁵Nelson S. Castro⁶Paula Bruniera⁷José C. A. Barros⁸

A osteopetrose é uma osteopatia hereditária caracterizada pela deficiência na reabsorção óssea que ocorre por disfunção dos osteoclastos. Com o acúmulo de material osteoide que oblitera o canal medular, ocorre hematopoiese extramedular (hepatoesplenomegalia), obliteração dos forames dos nervos cranianos (cegueira, surdez, paralisias faciais), macrocefalia, protusão da fronte, hipertelorismo, exoftalmo, aumento da pressão intracraniana, retardo na erupção dentária, atraso no crescimento, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor; e a morte ocorre precocemente nos primeiros anos de vida. A única alternativa terapêutica curativa é o transplante de medula óssea (TMO) de doador HLA idêntico, pois restabelece a hematopoiese e a função monócito-macrófago, com melhora das lesões ósseas e anormalidades hematopoiéticas, embora não reverta as alterações sensoriais já instaladas. Os autores relatam casos de duas crianças portadoras de osteopetrose maligna submetidas ao transplante de medula óssea com sucesso. A primeira encontra-se no dia +1260 do TMO, com melhora evidente da radiologia esquelética, sem progressão das deficiências neurológicas que apresentava, e com biópsia óssea sem sinais de osteopetrose. O segundo paciente encontra-se no dia + 700, com sinais de reabsorção óssea e sem progressão dos danos neurológicos. Os autores chamam a atenção para a necessidade de diagnóstico precoce da osteopetrose e o rápido encaminhamento para o transplante de medula óssea antes da instalação de seqüelas neurológicas definitivas. Rev. bras. hematol. hemoter. 2008;30(2):168-171.

Palavras-chave: Osteopetrose; transplante de medula óssea.

Introdução

As osteopetroses pertencem a um grupo heterogêneo de osteopatias hereditárias caracterizadas pela deficiência na reabsorção óssea que ocorre por disfunção dos osteoclastos. Historicamente é descrita em duas formas: a adulta, benigna, de transmissão autossômica dominante, e a infantil, maligna, de transmissão autossômica recessiva.¹

A osteopetrose benigna foi primeiramente descrita pelo radiologista alemão Albers Schönberg, em 1904 (Síndrome de Albers Schönberg ou Doença dos Ossos Marmóreos), que observou alterações ósseas escleróticas em crianças e adultos, na maioria das vezes assintomáticas, com expectativa de vida normal, embora estivessem mais propensos a fraturas.²

Além da osteopetrose maligna infantil, um grande número de variantes também são descritas como osteopetroses

¹Médica Assistente do Serviço de Hemato-Oncologia Infantil da Santa Casa de São Paulo, Mestre em Pediatria pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – FCMSC-SP – São Paulo.

²Médica Assistente do Depto. de Pediatria da Santa Casa de São Paulo, Mestre em Pediatria pela FCMSC-SP.

³Médica Assistente do Serviço de Hemato-Oncologia Infantil da Santa Casa de São Paulo.

⁴Médica Assistente do Serviço de Hemato-Oncologia Infantil da Santa Casa de São Paulo, Doutora em Pediatria pela Universidade de São Paulo.

⁵Médica Assistente do Serviço de Hematologia da Santa Casa de São Paulo.

⁶Médico Assistente do Serviço de Hematologia da Santa Casa de São Paulo, Mestre em Farmacologia pela Universidade de São Paulo.

⁷Médica Chefe do Serviço de Hemato-Oncologia Infantil da Santa Casa de São Paulo, Doutora em Pediatria pela FCMSC-SP.

⁸Coordenador da Unidade de Transplante de Medula Óssea da Santa Casa de São Paulo, Mestre em Clínica Médica pela FCMSC-SP.

Correspondência: Maria Luisa Borsato

Depto de Pediatria da Santa Casa de São Paulo

Rua Dr. Cesário Motta Júnior, 112 – Vila Buarque

01277-900 – São Paulo-SP – Brasil

Tel.: (11) 2176-7000 ramal 5533 ou 5553; fax:(11) 3331-0289

E-mail: luisaborsato@uol.com.br

autossômicas recessivas:³⁻⁶

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 paratireóide

3. osteopetrose infantil transitória

4. osteopetrose letal intra-útero

5. formas intermediárias

6. osteopetrose pós-infecção

A forma clássica da osteopetrose maligna infantil tem início precoce e ocorre por disfunção osteoclástica resultando em inabilidade do organismo na reabsorção e remodelação óssea. A função osteoblástica é normal e assim ocorre um depósito excessivo de material osteóide mineralizado. Os ossos tornam-se densos, escleróticos e radiopacos. A cavidade medular é ausente nos ossos longos. O quadro clínico decorrente desta disfunção se caracteriza por: hematopoiese extramedular (hepato-esplenomegalia), obliteração dos forames dos nervos cranianos (cegueira, surdez, paralisias faciais), macrocefalia, protusão da fronte, hipertelorismo, exoftalmo, 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.^{7,8,9}

Relato dos casos

Caso 1

Paciente de 6 meses de vida, sexo masculino, filho de pais saudáveis não consanguíneos, procurou nosso serviço encaminhado pelo pediatra por aumento do perímetro cefálico. Ao exame clínico apresentava: perímetro cefálico no limite superior da normalidade, fontanela ampla, exoftalmia, protusão da fronte. No aparelho respiratório era evidente o quadro obstrutivo alto com roncos de transmissão e quadro pulmonar com taquipnéia, sibilos, ESC bilateralmente. O abdome apresentava fígado palpável a 4 cm RCD e baço palpável a 2 cm RCE. O desenvolvimento neuropsicomotor mostrava atraso evidente: não sustentava a cabeça aos 6 meses, não sentava sozinho, nem tinha apoio plantar aos 11 meses (época do transplante).

A investigação laboratorial demonstrou Rx de crânio com esclerose difusa e espessamento da calota e dos ossos da base do crânio, Rx dos membros superiores e inferiores também com esclerose difusa além de ausência do canal medular (Figura 1). A avaliação oftalmológica evidenciou atrofia do nervo óptico à esquerda, e a avaliação audiológica, diminuição da acuidade auditiva da orelha direita. A avaliação cardiológica foi normal e a função hematopoética estava preservada. A biópsia óssea confirmou o diagnóstico de osteopetrose.

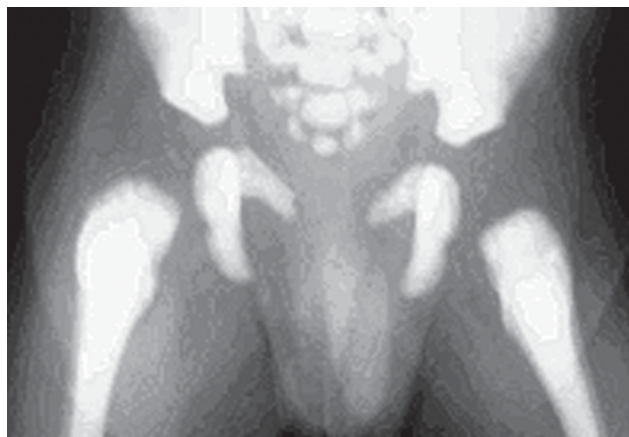


Figura 1- fêmur de criança com osteopetrose pré-TMO (caso 1)



Figura 2. Fêmur de criança com osteopetrose D+660 pós-TMO (caso 1)

Foi submetido a transplante de medula óssea alogênico de irmão HLA compatível com coleta de medula aos 11 meses de vida (n.total de cel=1,2 x10⁹/kg; CD34 += 6,1x 10⁶/kg). O condicionamento foi realizado com bussulfan 20 mg/kg /ciclofosfamida 200 mg/kg, e a profilaxia da doença do enxerto-versus-hospedeiro (DECH) com methotrexate (MTX) e ciclosporina

O paciente evoluiu bem, com pega da medula no D+14, tendo como intercorrências: a doença do enxerto-contrahospedeiro aguda leve de pele, intestino e fígado, tratado com metilprednisolona, hipertensão arterial e infecção por citomegalovírus. Na reavaliação do D+100, o Rx do esqueleto já mostrava sinais de reabsorção óssea, com diminuição da esclerose, e a avaliação pelo VNTR (*variable-number-of-tandem-repeats*) mostrava quimera total. Atualmente no dia +1260, apresenta diminuição da protusão fronte e do exoftalmo, remodelação do crânio e manutenção do perímetro craniano, melhora evidente da radiologia esquelética (Figura 2), ausência de progressão das deficiências auditivas e

visuais e resolução total do quadro obstrutivo das vias aéreas superiores e pulmonar. A biópsia óssea, realizada dois anos após o TMO, não mostrava mais sinais de osteopetrose, embora o estudo da quimera da medula apresentasse padrão misto.

Caso 2

Paciente do sexo feminino, diagnóstico de osteopetrose ao nascimento, investigada por ter um irmão falecido com a doença e história de consangüinidade na família. Foi submetida a TMO alogênico por coleta central com mãe HLA compatível aos 7 meses de idade. O condicionamento foi realizado com bussulfan (20 mg/kg) e ciclofosfamida (200 mg/kg) e a profilaxia para DECH com ciclosporina e MTX. O número de células totais mononucleares recebidas foi de 6×10^8 cel/kg e CD 34+ de $2,8 \times 10^6$ cel/kg. O VNTR no dia +60 mostrou quimera total da medula. Encontra-se hoje no D+700, em boas condições clínicas, embora tenha desenvolvido DECH crônico de fígado e mucosa oral tratado com esquema alternado (prednisona e ciclosporina) com sucesso. As imagens radiológicas atuais mostram diminuição da densidade e da esclerose óssea.

Discussão

Historicamente, o tratamento da osteopetrose maligna sempre foi paliativo e consistia em medidas de suporte como transfusões de glóbulos vermelhos e plaquetas e tentativas de controlar o metabolismo ósseo com aumento da oferta de fosfato e diminuição de cálcio. Outros tratamentos paliativos são utilizados, como a vitamina D, o paratormônio (PTH), corticóides, eritropoietina, M-CSF (fatores de crescimento de colônias), interferon gama, porém com pouco sucesso.¹⁰⁻¹³

O primeiro transplante de medula óssea como medida terapêutica definitiva para osteopetrose foi realizado em uma menina de 3 meses de idade e relatado em 1977.¹⁴ Até 2001 foram registrados no IBMTR (International Registry Bone Marrow Transplantation) 153 pacientes por 55 grupos em todo o mundo, realizados entre 1978 a 2001. A idade do transplante variou entre 1 e 136 meses de vida, mediana de 6 meses. Os doadores foram em 50% dos casos irmãos HLA compatíveis, 28% outros relacionados e em 22% não relacionados. Na maioria, o regime de condicionamento utilizado foi bussulfan/ciclofosfamida (77%). A sobrevida em três anos foi de 54 – 11% para irmãos compatíveis, 47 – 15% para outros relacionados e 35 – 17% para doadores não relacionados.¹⁵ No Brasil não existem publicações a respeito de transplante em osteopetrose; entretanto, sabe-se que nove transplantes foram realizados no Hospital de Clínicas em Curitiba, apenas dois vivos, com doença em atividade, enquanto os demais foram a óbito por hipertensão pulmonar, infecção e um caso por doença linfoproliferativa fulminante (comunicação pessoal).

A única alternativa terapêutica curativa é o transplante de medula óssea de doador HLA idêntico, pois restabelece a hematopoese e a função monócito-macrófago, com melhora das lesões ósseas e anormalidades hematopoéticas, embora não reverta as alterações sensoriais já instaladas. Em alguns casos, a melhora radiológica começa a ocorrer em dois meses e a completa resolução das anormalidades ocorre por volta de um ano após o transplante.¹⁵ No caso de nosso primeiro paciente, apesar da biópsia de medula ainda mostrar sinais de osteopetrose no dia +330, a reavaliação no dia +660 pós-transplante, não revelou sinais de osteopetrose. A melhora da clínica, com resolução do quadro respiratório obstrutivo alto e pulmonar, melhora visível nas sucessivas radiografias realizadas e aquisições progressivas no desenvolvimento neuropsicomotor já estavam presentes no primeiro ano pós-transplante. O segundo paciente, atualmente no dia +700, ainda mostrava sinais de osteopetrose na biópsia de medula óssea realizada um ano após o transplante, mas não houve progressão dos danos neurológicos instalados, e a radiologia esquelética mostra sinais de reabsorção óssea evidente.

Assim sendo, o transplante de medula óssea de pacientes portadores de osteopetrose tem sido usado com sucesso e continua a ser a melhor opção terapêutica, pois é a única forma de tratamento que pode promover a remissão total da doença e impedir a progressão dos danos neurológicos. Para tanto, é de fundamental importância o reconhecimento precoce da doença pelos pediatras, já que quanto mais cedo for realizado o transplante menores serão as seqüelas neurológicas e maiores as chances de cura.

Agradecimentos

À Dra. Carmem Bonfim, do Hospital de Clínicas de Curitiba, pelas informações prestadas referentes aos pacientes portadores de osteopetrose transplantados naquela Instituição e por sua constante colaboração com nosso Serviço.

Abstract

Osteopetrosis is an inherited disorder characterized by the inability to reabsorb and remodel bone due to osteoclast dysfunction. The encroachment by bone and mineralized cartilage of the medullary cavities leads to extramedullary hematopoiesis (hepatosplenomegaly) and cranial-nerve foramina leads to blindness, auditory nerve damage, and oculomotor and facial nerve palsies. Defective bone re-absorption also leads to macrocephaly, frontal bossing, hypertelorism, exophthalmos, increased intracranial pressure, retarded tooth eruption, retarded linear growth and psychomotor delay. Death occurs within the first years of life. The only curative therapy is allogeneic bone marrow transplantation with a HLA-identical donor, which restores hematopoiesis, monocyte-macrophage function and bone recovery, but there is no sensorial deficit restoration once present. The authors report two cases of allogeneic bone marrow transplant for infantile malignant osteopetrosis. The first child, on day 1260 after bone marrow

transplantation (BMT), showed radiologic bone recovery and no progression of neurological deficits with a bone biopsy showing no signs of osteopetrosis. The second child showed signs of bone reabsorption and no progression of neurological deficits on day 700. The authors emphasize the importance of early diagnosis of osteopetrosis and the necessity of bone marrow transplantation before neurological deficits have begun. *Rev. bras. hematol. hemoter.* 2008;30(2):168-171.

Key words: Osteopetrosis; bone marrow transplantation.

Referências Bibliográficas

1. Whyte MP. Osteopetrosis: Connective tissue and its heritable disorders. New York: Wiley-Liss, 2002.
2. Albers-Shonberg H. Roentgenbilder einer seltenen Knochenerkrankung. *Munch Med Wochenschr.* 1904;51:365-8
3. Sly WS, Whyte MP, Sundaram V, Tashian RE, Hewett-Emmett D, Guibaud P *et al.* Carbonic anhydrase II deficiency in 12 families with the autosomal recessive syndrome of osteopetrosis with renal tubular acidosis and cerebral calcification. *N Engl J Med.* 1985; 313(3):139-45.
4. Glorieux F, Pettifor J, Marie PJ, Delvin EE, Travers R, Shephard N. Induction of bone resorption by parathyroid hormone in congenital malignant osteopetrosis. *Metab Bone Dis Relat Res.* 1981;3(2):143-50.
5. Monaghan BA, Kaplan FS, August CS, Fallon MD, Flannery DB. Transient infantile osteopetrosis. *J Pediatr.* 1991;118(2):252-6.
6. Nadvi SZ, Kottamasu SR, Bawle E, Abella E. Physiologic osteosclerosis versus osteopetrosis of the newborn. *Clin Pediatr.* 1999;38(4):235-8.
7. Lehman RA, Reeves JD, Wilson WB, Wesenberz RL. Neurological complications of infantile osteopetrosis. *Ann Neurol.* 1977;2(5): 378-84.
8. Wilson CJ, Vellodi A. Autosomal recessive osteopetrosis: diagnosis, management and outcome. *Arch Dis Child.* 2000;83(5):449-52.
9. Totan M, Albayrak D. Osteopetrosis: improvement of hematologic findings with age. *Indian J Pediatr.* 1999;66(5):809-12
10. Key L, Carnes D, Cole S, Holtrop M, Bar-Shavit Z, Shapiro F *et al.* Treatment of congenital osteopetrosis with high-dose calcitriol. *N Engl J Med.* 1984;310(7):409-15
11. Reeves JD, Huffer WE, August CS, Hathaway WE, Koerper M, Walters CE. The hematopoietic effects of prednisone therapy in four infants with osteopetrosis. *J Pediatr.* 1979;94(2):210-4.
12. Sundquist KT, Cecchini MG, Marks SC Jr. Colony-stimulating factor-1 injections improve but do not cure skeletal sclerosis in osteopetrotic (op) mice. *Bone* 1995;16(1):39.
13. Iacobini M, Migliaccio S, Ruggini M, Taranta A, Werner B, Panero A *et al.* Apparent cure of a newborn with malignant osteopetrosis using prednisone therapy. *J Bone Miner Res.* 2001;16(12):2356-60.
14. Ballet JJ, Griscelli C, Coutris C, Milhaud G, Maroteaux P. Bone marrow transplantation in osteopetrosis. *Lancet.* 1977;2(8048): 1137.
15. Coccia PF. Hematopoietic cell transplantation for osteopetrosis. In: Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR, editors. *Thomas Hematopoietic Cell Transplantation.* 3th ed. Denmark: Blackwell Publishing, 2004. p.1443-53.

Avaliação: Editor e dois revisores externos
Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 11/01/2007
Aceito: 28/03/2007