

INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO

FIGUEIRA - IMIP

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

“Osteopetrose e Síndrome da Aderência Leucocítica Deficitária tipo III:
relato de caso.”

AGOSTO, 2017

INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO

FIGUEIRA - IMIP

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

“Osteopetrose e Síndrome da Aderência Leucocítica Deficitária tipo III:
relato de caso.”

Projeto apresentado no Instituto de
Medicina Integral Prof. Fernando
Figueira (IMIP) como parte dos
requisitos para obtenção do certificado
de conclusão do curso de medicina

Autores:

Isabella Araújo de Almeida

Manoel Cardoso Costa Júnior

Orientadora: Tarciana Mendonça de Souza Almeida

Co-Orientadora: Ana Carla Moura

Paula Teixeira Lyra

RESUMO

Introdução: A osteopetrose é uma doença óssea hereditária causada por redução da atividade dos osteoclastos, em crianças, geralmente se apresenta na forma maligna. Em casos raros, pode estar associada à Síndrome da Aderência Leucocítica Deficitária tipo III (LAD-III), imunodeficiência primária que cursa com infecções recorrentes e sangramentos. **Objetivo:** alertar à comunidade pediátrica para o quadro clínico da osteopetrose maligna infantil e a possibilidade de associação dessa doença com imunodeficiências graves. **Descrição:** Lactente com dois meses de idade, filha de pais consanguíneos, com antecedentes de sepse neonatal e broncopneumonia. Admitida com quadro de dispneia, palidez cutânea, obstrução nasal e hepatoesplenomegalia. Hemograma evidenciando bicitopenia, leucocitose e desvio à esquerda. Radiografia de ossos longos mostrava esclerose óssea difusa e obliteração do canal medular dos ossos longos, alterações compatíveis com osteopetrose. Evoluiu com necessidade de internamentos posteriores por infecção e sangramento, apresentando leucocitose persistente, inclusive nos períodos de estabilidade clínica e sem quadro infeccioso associado. Tomografia computadorizada de seios da face evidenciou estenose de coanas nasais secundária à deposição óssea, característica da doença. À fundoscopia óptica, apresentava atrofia óptica bilateral. Aos sete meses, no 47º dia do último internamento hospitalar evoluiu para choque séptico com desfecho fatal. **Discussão:** A osteopetrose maligna infantil se manifesta nos primeiros meses de vida e é uma condição potencialmente fatal. As principais alterações clínicas ocorrem por acúmulo de material osteoide em forâmens e medula óssea. Laboratorialmente é evidenciado pancitopenia. A LAD III é uma rara imunodeficiência primária causada por mutação nas integrinas, com consequente defeito da adesão leucocitária (levando à leucocitose persistente) e trombastenia, resultando em susceptibilidade aumentada às infecções e sangramentos. No presente relato, a persistência de leucocitose e história clínica de múltiplas infecções levaram a suspeita da associação com a LAD-III, descrita em raros casos. **Conclusão:** importante o papel do pediatra no diagnóstico diferencial entre situações benignas e malignas da infância, assim como o conhecimento sobre a possibilidade da associação entre osteopetrose e uma rara imunodeficiência específica.

PALAVRAS-CHAVE: Osteopetrose, Obstrução Nasal, Síndrome da Aderência Leucocítica Deficitária

Osteopetrose e Síndrome da Aderência Leucocítica Deficitária tipo III: relato de caso

INTRODUÇÃO

A Osteopetrose foi relatada pela primeira vez em 1904, pelo radiologista alemão Albers Schönberg, em um homem de 26 anos com esclerose óssea generalizada e múltiplas fraturas. ⁽¹⁾ É uma doença óssea metabólica, hereditária, que faz parte de um grupo heterogêneo de doenças que afetam o desenvolvimento ósseo. Na literatura, é descrita em duas formas mais comuns: a benigna, de transmissão autossômica dominante, que afeta adultos e tem quadro mais brando; e a maligna, de transmissão autossômica recessiva, acometendo crianças, com evolução mais grave. ⁽²⁾

Em raríssimos casos, pacientes com a forma grave da osteopetrose apresentam outra doença associada: a Síndrome da Aderência Leucocítica Deficitária tipo III (LAD-III). ^(3,4) Essa imunodeficiência, de herança recessiva, ocasiona disfunção na atividade das proteínas de ligação dos leucócitos e plaquetas ao endotélio. Dessa forma, observamos nesses pacientes com LAD-III tendência a sangramentos e infecções recorrentes por bactérias e fungos. ⁽⁵⁾

RELATO DO CASO CLÍNICO

Lactente de dois meses atendida no serviço de emergência pediátrica com queixa de dificuldade para respirar há um dia. Em relação aos antecedentes pessoais e familiares, a paciente era filha de pais saudáveis e consanguíneos, nasceu com peso ao nascimento de 2870g, nascida de parto vaginal com apgar 08/09. Teve internamento por 10 dias, logo após nascimento, devido a uma sepse precoce grave, e outro internamento de 17 dias

por broncopneumonia com um mês de vida, fazendo uso de antibióticos e recebendo concentrado de hemácias em ambos os internamentos. Na ocasião, ao exame físico, foi observada palidez cutânea acentuada, obstrução nasal e presença de secreção hialina. Ausculta respiratória apresentava roncos difusos, frequência respiratória normal, sem usar musculatura respiratória acessória e saturação periférica de oxigênio maior que 95%. Apresentava à palpação do abdômen, fígado palpável a 4 cm do rebordo costal direito e baço à 2 cm do rebordo costal esquerdo. Na avaliação do desenvolvimento, não fixava o olhar e colocada de bruços não levantava a cabeça. Diante da palidez da paciente, foi realizado um hemograma que evidenciou uma bicitopenia com leucocitose e desvio à esquerda (vide fluxograma), sendo optado pelo internamento para tratar uma possível infecção do trato respiratório e investigar essas alterações laboratoriais. Durante o internamento, foi realizado radiografia de ossos longos (figura 1 e 2) que mostrou esclerose óssea difusa e obliteração do canal medular dos ossos longos, com conclusão do laudo radiológico de osteopetrose. Foram também realizadas radiografias do tórax e do crânio (figura 3 e 4) que confirmaram o diagnóstico. Na avaliação oftalmológica, constatou-se atrofia óptica bilateral. A menor evoluiu com melhora do quadro respiratório recebendo alta hospitalar para acompanhamento ambulatorial da doença de base.

Com seis meses de vida, reinternou por piora da obstrução nasal que causava um desconforto respiratório intenso e impossibilitava a dieta por via oral. Referia também diarreia com sangue, sendo realizado antibioticoterapia com ceftriaxona por cinco dias pela possibilidade de diarreia invasiva. Após o curso de antibiótico, cessou o sangramento nas fezes sem melhora na consistência, sendo optado por realizar tratamento com metronidazol por via oral enquanto se aguardava o resultado da análise das fezes. Nesse exame fecal, foram observadas leveduras e por isso tratou-se com

fluconazol por via oral por 14 dias, sendo suspenso quando exame de controle de fezes normalizou. Durante internamento, apresentava aumento progressivo do volume do baço e do fígado, e nos exames laboratoriais permanecia com anemia grave, plaquetopenia acentuada e leucocitose com desvio à esquerda. Destaca-se que a elevação do número de leucócitos persistia mesmo nos períodos de estabilidade clínica da menor, quando estava sem sinais de infecção. No 47º dia de internamento hospitalar, evoluiu com febre alta e persistente com evolução para choque séptico em 12h após o primeiro pico febril, causando o óbito da menor.

DISCUSSÃO

A osteopetrose, também conhecida como “doença do osso de mármore”, faz parte de um grupo de doenças que levam a um aumento da densidade óssea como consequência de uma alteração na função dos osteoclastos.⁽⁶⁾ Observa-se uma deficiência na remodelação óssea, já que os osteoblastos tem função preservada e os osteoclastos estão desfuncionantes. Pode ser dividida em quatro subgrupos principais: Osteopetrose maligna ou infantil, Osteopetrose benigna ou do adulto, Osteopetrose intermediária e Deficiência de carbono anidrase tipo II. A doença apresenta uma incidência de 1 para cada 250.000 nascidos vivos, sendo relatado uma maior incidência na Costa Rica (3,4:100000).^(2,7)

A osteopetrose maligna infantil é a forma mais grave da doença, que se manifesta classicamente nos primeiros meses de vida e é uma condição potencialmente fatal. O acúmulo de material osteóide, característico da doença, tem como principal consequência a obliteração do canal medular. A substituição do tecido da medula óssea ocasiona alterações na função hematopoiética da medula, provocando a necessidade de uma atividade extra-medular para produção das células sanguíneas.⁽⁸⁾

Alterações no desenvolvimento ósseo no primeiro ano de vida levam a uma macrocefalia e um crescimento anormal da região frontal, além de déficit pândero-estatural.⁽⁹⁾ O aumento da deposição óssea ainda pode levar a obliteração dos forâmens por onde passam os nervos cranianos, resultando em cegueira, surdez e paralisia facial. Na paciente em questão, ressalta-se a obstrução nasal crônica como a principal manifestação clínica sintomática. Esse é um achado possível na doença, causado pela obstrução dos seios paranasais por tecido ósseo, o que justifica um desconforto respiratório progressivo.^(10,11)

A base do diagnóstico da osteopetrose são os achados radiológicos, caracterizados por aumento da densidade óssea. É possível visualizar imagens de aspecto mais radiopaco, caracterizando principalmente uma esclerose óssea generalizada e obliteração do canal medular, visualizada na radiografia de ossos longos.⁽¹²⁾

Em relação ao diagnóstico laboratorial, os dados mais comumente encontrados mostram uma pancitopenia com hematócrito baixo e aumento da fosfatase ácida.^(2,7) A paciente do caso descrito apresentava aumento da fosfatase ácida, associada a uma bicitopenia e leucocitose importante com desvio à esquerda, sendo atípico para o padrão clássico laboratorial da osteopetrose. Diante desse achado, foi aventada a possibilidade de associação com uma imunodeficiência denominada Síndrome da Adesão Leucocítica Deficitária tipo III (LAD-III).

As Síndromes da Adesão Leucocítica Deficitária (LAD) são enquadradas no grupo das imunodeficiências primárias e se caracterizam por defeitos nas funções dependentes da adesão de fagócitos mielóides, principalmente leucócitos polimorfonucleares e monócitos.⁽⁵⁾ A característica clínica primordial comum às síndromes LAD é a infecção bacteriana recorrente que muitas vezes é grave, devido à

adesão de leucócitos defeituosos ao endotélio ativado que prejudica a migração de leucócitos para os tecidos nos locais de entrada e lesão microbiana.^(5,13) Como achados laboratoriais se apresentam com neutrofilia persistente na ausência de infecção óbvia, e um aumento dramático no número de leucócitos mielóides quando infectadas. Foram descritos na literatura, casos de associação de LAD III com osteopetrose, atribuídas a uma sinalização de integrina defeituosa em osteoclastos derivados de monócitos.⁽³⁾

Quanto ao tratamento, a única alternativa terapêutica é o transplante de medula óssea HLA idêntico, relatado com maior sucesso quando feito precocemente antes da instalação das sequelas neurológicas.⁽¹⁴⁾

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesse trabalho destacamos que manifestações clínicas comuns podem estar associadas com doenças raras, como é o caso da relação de obstrução nasal crônica e osteopetrose. Assim, o pediatra tem o papel de realizar o diagnóstico diferencial precocemente entre situações benignas e condições malignas da infância. Ainda destacamos a possibilidade de uma forma rara de apresentação da doença, quando há associação com uma imunodeficiência específica, LAD-III, tornando o caso da paciente ainda mais raro.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Albers-Schonberg H. Rontgenbilder einer seltenen Knochenerkrankung. *Munch Med Wochenschr.* 1904;51:365.
2. Stark Z, Savarirayan R. Osteopetrosis. *OrphanetJ RareDis.* 2009;
3. Crazzolaro R, Maurer K, Schulze H, Zieger B, Zustin J, Schulz AS. A new mutation in the KINDLIN-3 gene ablates integrin-dependent leukocyte, platelet, and osteoclast function in a patient with leukocyte adhesion deficiency-III. *Pediatr Blood Cancer.* 2015 Sep;62(9):1677–9.
4. Schmidt S, Nakchbandi I, Ruppert R, Kawelke N, Hess MW, Pfaller K, et al. Kindlin-3-mediated signaling from multiple integrin classes is required for osteoclast-mediated bone resorption. *J Cell Biol.* 2011;
5. Hanna S, Etzioni A, Hvid M, Kjærgaard A, Østgård R, Schiøttz-Christensen B, et al. Leukocyte adhesion deficiencies. *Ann N Y Acad Sci.* 2012;
6. Lam DK, Sándor GKB, Holmes HI, Carmichael RP, Clokie CML. Marble bone disease: A review of osteopetrosis and its oral health implications for dentists. *J Can Dent Assoc (Tor).* 2007;
7. Sobacchi C, Schulz A, Coxon FP, Villa A, Helfrich MH. Osteopetrosis: genetics, treatment and new insights into osteoclast function. *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9(9).
8. Borsato ML, Castro HC, Silva HRM, Luporini SM, Tanaka PY, Castro NS, et al. Osteopetrose maligna – transplante de medula óssea. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2008;
9. Kocher MS, Kasser JR. Osteopetrosis. *Am J Orthop.* 2003;
10. Loría-Cortés R, Quesada-Calvo E, Cordero-Chaverri C. Osteopetrosis in children. A report of 26 cases. *J Pediatr.* 1977;
11. Steward CG. Neurological aspects of osteopetrosis. *Neuropathology and Applied Neurobiology.* 2003.
12. Yaga U, Panta P. Osteopetrosis. *N Engl J Med.* 2017 Apr 20;376(16):e34.
13. van de Vijver E, van den Berg TK, Kuijpers TW. Leukocyte Adhesion Deficiencies. *Hematology/Oncology Clinics of North America.* 2013.
14. Wu CC, Econs MJ, DiMeglio LA, Insogna KL, Levine MA, Orchard PJ, et al. Diagnosis and Management of Osteopetrosis: Consensus Guidelines from the Osteopetrosis Working Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Jun 26;

FIGURAS

Figura 1: radiografia de membros superiores, esclerose óssea difusa, obliteração da medula dos ossos longos, impressão diagnóstica: osteopetrose.

Figura 2: radiografia de membros inferiores, esclerose óssea difusa, obliteração da medula dos ossos longos, impressão diagnóstica: osteopetrose.

Figura 3: radiografia de tórax, retificação de arcos costais, com presença de intensa reabsorção óssea em corpos costais.

Figura 4: radiografia de crânio, sinais de esclerose dos arcos orbitários, em máscara de arlequim.

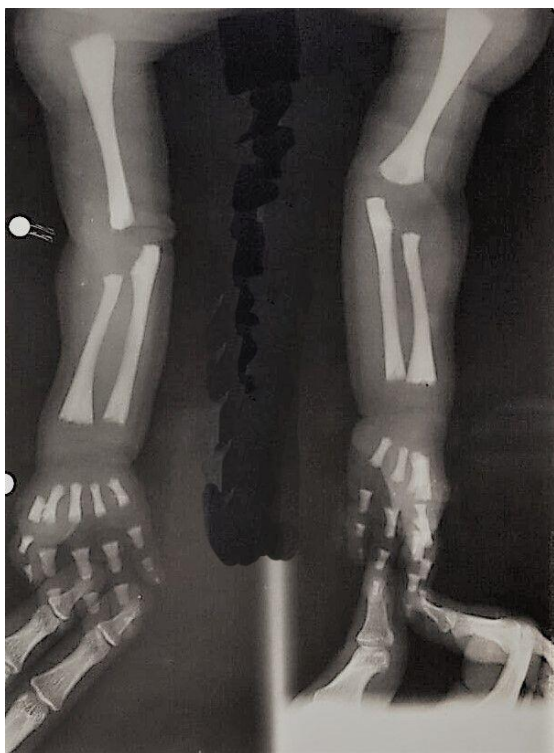


Figura 1: radiografia de membros superiores, esclerose óssea difusa, obliteração da medula dos ossos longos, impressão diagnóstica: osteopetrose



Figura 2: radiografia de membros inferiores, esclerose óssea difusa, obliteração da medula dos ossos longos, impressão diagnóstica: osteopetrose.



Figura 3: radiografia de tórax, retificação de arcos costais, com presença de intensa reabsorção óssea em corpos costais.



Figura 4: radiografia de crânio, sinais de esclerose dor arcos orbitários, em máscara de arlequim.

FLUXOGRAMA DE EXAMES

Meses e dias de vida	2m 1d	2m 3d	4m 19d	4m 24d	6m 4d	6m 7d	6m9d	6m11d	6m17d
HB/HT	9,5/28,1	9,6/27,1	8,4/25,3	7,8/22,6	7,1/21,7		9,3/27,3	9,1/27	
LEUCÓCITOS	17672	20782	18700	30000	30100		36000	43360	
BLASTOS	10	7							
MIELÓCITOS	2	0			2			2	
METAMIELÓCITOS	8	7		6	10			9	
BASTONETES	10	15		7	18		7	14	
SEGMENTADOS	10	19	37	15	14		25	12	
EOSINÓFILOS	2	0	1	0	4		1	0	
LT/LA	47/0	51/1	45/3	59/4	34/5		42/4	45/2	
MONÓCITOS	11	7	14	9	13		21	16	
PLAQUETAS	59000	52000	49000	29000	48000		61000	55000	
VCM/RDW	79,8/19,4	80,2/18,3		74,3/20,3	80/23,5			80/23	
BT/BD/BI	0,68/0,25/0,43			1,33/0,53/0,8					
URÉIA				7		4			
CREATININA				0,34		0,29			
TGO	88		89	92		43			
TGP	80		41	35		19			
FA	565					498			
DHL	709					1290			
Ca	8,9		6			6,5		7,4	
Cl	103		101		104	105		103	
Mg/P	1,9/2		2/3,6			x/2,6		2,1/3,5	
K	3,6		4		3,3	4,4		4,3	
Na	134		137		135	133		134	
HERPES IgM		NR							
HERPES IgG		Reagente							
RUBÉOLA IgM		NR							
RUBÉOLA IgG		Reagente							
TOXO IgM		NR							
TOXO IgG		Reagente							
CMV IgM		NR							Reagente
CMV IgG		Reagente							Reagente
VDRL		NR							
ANTI-HIV		NR							
C3		152							
C4		29							
IgA		32							
IgG		340							
IgM		95							
IgE		<2							

HCO3			23			21			
ALBUMINA			4,2			3,3			
GLOBULINA			2			2,6			
RAZÃO ALB/GLO			2,1			1,27			
AC.URICO	2								
FOSFATASE ACIDA		25,3							
SU	NORMAL			PT++ HB+++	20HB/CAMPO				
UROCUL	Negativo			Negativo	NEG				
HEMOCUL	Negativo			Bacillus sp	Micrococcus spp				
TP			15,2			12			
INR			1,2			1,1			
TTPA			1,2						
SWAB NASAL				Negativo					
RETICULOCITOS						7,2			