

# OSTEOPETROSE MALIGNA NO LACTENTE: A EMERGÊNCIA DE UM DIAGNÓSTICO

## INFANTILE MALIGNANT OSTEOPETROSIS: THE URGENCY OF DIAGNOSIS

Joana Macedo<sup>1</sup>, Carlos P. Vaz<sup>2</sup>, António Campos<sup>2</sup>, Emília Costa<sup>1</sup>, Esmeralda Cleto<sup>1</sup>, José Barbot<sup>1</sup>

1. Unidade de Hematologia Pediátrica Centro Hospitalar Porto

2. Unidade de Transplante de Medula Óssea, Instituto Português de Oncologia Porto

*Acta Pediatr Port* 2014;45:147-150

## ABSTRACT

The only child of non-consanguineous parents was hospitalized in the neonatal period due to sepsis, when thrombocytopenia and normochromic and normocytic anaemia were documented. The sepsis did not resolve following normalization of haematological parameters and one month after discharge, at two months of life, he presented leukoerythroblastosis that after extensive aetiological study was shown to be compatible with malignant osteopetrosis. He was referred on an urgent basis to the bone marrow transplantation service, which commenced a search for an unrelated donor. At five months of life, he underwent allogeneic umbilical cord blood transplantation. Early diagnosis of malignant osteopetrosis is crucial and requires proper assessment of haematological findings.

**Keywords:** leukoerythroblastosis; osteopetrosis; bone marrow transplantation.

## RESUMO

Uma criança do sexo masculino, filho único de pais não consanguíneos, foi internada no período neonatal por quadro de sépsis, demonstrando-se uma trombocitopenia e anemia normocrômica e normocítica. A resolução do quadro séptico não resultou numa normalização do quadro hematológico e, um mês depois da alta, com dois meses de vida, a criança apresentava um quadro de leucoeritroblastose, que após vasto estudo etiológico foi compatível com osteopetrose maligna. Foi então referenciada para o serviço de transplante de medula óssea, que ativou, com caráter de emergência, a pesquisa de dador não relacionado. Aos cinco meses de idade, foi submetida a transplante alogénico de sangue de cordão umbilical. Sublinha-se a necessidade de um diagnóstico precoce da osteopetrose maligna que passa, obrigatoriamente, pela valorização adequada das alterações hematológicas.

**Palavras-chave:** leucoeritroblastose; osteopetrose; transplante de medula óssea.

## INTRODUÇÃO

A osteopetrose faz parte de um grupo heterogéneo de osteopatias hereditárias, caracterizado por deficiência na reabsorção óssea<sup>1</sup>. Trata-se de uma doença rara, com algumas centenas de casos descritos em todo o mundo<sup>2,3-5</sup>, que afeta mais o sexo masculino e pode manifestar-se de várias formas e em qualquer idade<sup>6</sup>. Clinicamente, a osteopetrose pode apresentar-se de duas formas: maligna (congénita), de caráter autossómico recessivo, e benigna (tardia), de caráter autossó-

mico dominante e, na maioria dos casos, assintomática. Predomina a forma maligna, que geralmente é diagnosticada na primeira década da vida<sup>2,3</sup>. Esta forma caracteriza-se clinicamente por hematopoiese extramedular (hepato-esplenomegalia), obliteração dos forames dos nervos cranianos (cegueira, surdez, paralisias faciais), macrocefalia, protusão da fronte, hipertelorismo, exoftalmia, aumento da pressão intracraniana, anomalias na erupção dentária e atraso de desenvolvimento neuropsicomotor. A morte prematura ocorre geralmente devido a anemia grave, hemorragia ou infeção<sup>7-10</sup>.

## CASO CLÍNICO

Criança recém-nascida (RN), do sexo masculino, filho único de pais saudáveis não consanguíneos e sem patologias heredofamiliares conhecidas. Tratou-se de uma gestação vigiada, de 36 semanas, sem intercorrências ou alterações detetadas nos exames complementares de diagnóstico pré-natal. O parto foi eutócico, com um RN antropometricamente classificado como leve para idade gestacional (LIG), peso no percentil (p) 3, mas com comprimento e perímetro cefálico no p5.

Na admissão hospitalar, com 22 dias de vida, apresentava-se com recusa alimentar, noção de hipotonia e prostração, evolução ponderal abaixo do p5 e constatação de hipotermia e hipoglicemia. Com o diagnóstico presumível de sépsis, foi instituída antibioterapia (cefotaxime e ampicilina) tendo sido isolado *Streptococcus mitis* em hemocultura. Do ponto de vista hematológico, foi também diagnosticada uma anemia normocítica e normocrômica e trombocitopenia grave (16000/  $\mu\text{Lmm}^3$ ), para a qual foi realizado tratamento com plaquetas irradiadas, com pos-

terior recuperação. Em estudos analíticos de seguimento, verificou-se manutenção da anemia normocítica e normocrômica, com índice de dispersão aumentado (17%), trombocitopénia e contagens de leucócitos normais para a idade, mas com um desvio da fórmula à esquerda (com presença de metamielócitos, abundantes dacriócitos, eliptócitos, esquizócitos e acentuada policromasia, linfócitos atípicos/reativos e plaquetas gigantes), como se refere na Tabela 1.

seguimento por hematologia pediátrica.

Na admissão foi objetivado um lactente com hipotonia axial, aspeto emagrecido, com uma fâcies peculiar pela presença de retrognatia, mas sem outras características dismórficas, nem alterações adicionais presentes no exame físico.

A investigação laboratorial confirmou o quadro de leucoeritroblastose (esfregaço de sangue periférico com células imaturas, eritroblastos, leucócitos imaturos,

Tabela 1. Hemogramas seriados prévios à referência para hematologia pediátrica

	1 mês e 5 dias	1 mês e 12 dias	1 mês e 28 dias
Hb [ 9,4-13 g/dL]	8,8	7,7	7,4
MCV [84-98fL]	89,5	89,1	89
MCH [27-35] pg	30,8	30	28,1
RDW [<15%]	15,2	15,7	17,4
Leucócitos [5-15 x 10 <sup>3</sup> /mL]	14	13,2	8,76
Neutrófilos [0,7-4,8 x 10 <sup>3</sup> /mL]	1260	2240	1512
Linfócitos [3,3-10,3 x 10 <sup>3</sup> /mL]	9990	9500	5700
Metamielócitos [0%]	1,0%	2%	5%
Plaquetas [210-650 x 10 <sup>3</sup> /mL]	98	148	114
Esfregaço sangue periférico			
Eritroblastos (nº/100 leucócitos)	2	23	40
Série rubra		Anisocitose policromasia	Abundantes dacriócitos/ Eliptócitos
Série branca			
Série plaquetária	Anisocitose plaquetária		Plaquetas gigantes

Hb- Hemoglobina; MCV - Volume corpuscular médio; MCH - Hemoglobina corpuscular média; RDW- amplitude de distribuição do tamanho dos eritrócitos.

Devido à leucoeritroblastose mantida, aos dois meses e 16 dias de idade, a criança foi referenciada de um hospital distrital para um centro hospitalar, para observação e

dacriócitos), persistência e agravamento da anemia normocítica e normocrômica e trombocitopénia (Tabela 2). Adicionalmente à inexistência de alterações nos exames

Tabela 2. Hemogramas e esfregaços seriados durante período de internamento

	2 meses e 4 dias	2 meses e 11 dias	2 meses e 16 dias
Hb [ 9,2-12,8 g/dL]	8,1	7,8	7,1
MCV [73-125fL]	88,4	87,1	89,8
MCH [27-35] pg	27,7	27,6	26,8
RDW [<15%]	19,3	19,1	18,3
Reticulócitos [0,5-2,5%]	7,22%	7,96%	9,38%
Leucócitos [5-15 x 10 <sup>3</sup> /mL]	13,3	8,5	7,8
Neutrófilos [0,7-4,8 x 10 <sup>3</sup> /mL]	1530	980	1405
Linfócitos [3,3-10,3 x 10 <sup>3</sup> /mL]	10040	6035	4836
Metamielócitos [0%]	1,0	2,5	3
Plaquetas [217-533 x 10 <sup>3</sup> /mL]	116	72	74
Esfregaço sangue periférico			
Eritroblastos (nº/100 leucócitos)	41		
Série rubra	Anisocitose, dacriócitos		
Série branca	2,5% Blastos	26	20
Série plaquetária	Plaquetas gigantes		

Hb- Hemoglobina; MCV- Volume corpuscular médio; MCH - Hemoglobina corpuscular média; RDW- amplitude de distribuição do tamanho dos eritrócitos.

bioquímicos, os valores de eritropoietina também eram normais e prova de Coombs direta foi negativa. A ecografia abdominal não mostrou organomegalias, massas ou outras alterações.

Após aspirado de medula óssea, de difícil execução, o mielograma demonstrou uma hipocelularidade acentuada, com ausência de megacariócitos e raras plaquetas, presença de 6,7% de blastos (apresentando por vezes basofilia citoplasmática acentuada e raros vacúolos) e na série eritroide presença de alguns dacriócitos. A série mieloide, apesar de hipoplásica, não tinha alterações morfológicas aparentes. A citometria confirmou a presença de células imaturas no sangue periférico, células CD34+ e células de linha granulocítica em estádios mais precoces que o neutrófilo, com referência ao facto de não parecer ter características de malignidade.

A radiografia mostrou espessamento de todo o esqueleto ósseo (Figura 1), sobretudo das corticais (crânio com aspeto de máscara de carnaval e corpos vertebrais com aspeto em sanduiche), com estenose dos canais medulares. Resumindo, tratava-se de um quadro radiológico típico de um processo de displasia congénita condensante do tipo de osteopetrose.



**Figura 1.** Radiografia do esqueleto (vista parcial).

A biópsia de medula óssea confirmou o diagnóstico, mostrando hiperplasia marcada de trabéculas ósseas, com proliferação de osteoblastos, num quadro que apontava para o diagnóstico de osteopetrose. Foi notada

ainda esclerose do periósteo, com medula óssea escassa e, em grande parte, ocupada por tecido ósseo.

Após confirmação de diagnóstico e avaliação por uma equipa multidisciplinar incluindo a neuropediatria, oftalmologia e otorrinolaringologia, foi pedida tipagem HLA (complexo maior de histocompatibilidade) de alta resolução e a criança foi proposta para transplante medular alogénico com carácter urgente.

De realçar que, clinicamente, o lactente foi apresentando alterações físicas compatíveis com o diagnóstico, nomeadamente o perímetro cefálico no p95, esplenomegália progressiva, atraso marcado do desenvolvimento global e acuidade visual duvidosa. Apesar de tudo, os potenciais evocados auditivos foram normais e a avaliação por cardiologia não revelou alterações.

Com cerca de cinco meses de idade, a criança foi submetida a transplante alogénico de sangue de cordão umbilical, de dador não relacionado, após regime de condicionamento com busulfano, ciclofosfamida, melfalan e globulina antitimocítica (ATG). Posteriormente, aos seis meses de idade, o estudo genético foi concluído, tendo sido detetada a mutação c.2161\_2163del (p.Ile721del) em homozigotia no gene TCIRG1, que confirma o diagnóstico clínico de osteopetrose (MIM #259700) e estabelece a etiologia molecular. A mutação observada é uma mutação conhecida, já descrita noutros doentes.

No seguimento realizado até aos 14 meses de idade, a criança continuava sob os cuidados da mãe mas com múltiplas terapias de intervenção, com seguimento multidisciplinar. De realçar o atraso de crescimento (comprimento inferior ao p3) e o atraso (embora com progressos) do desenvolvimento psicomotor, bem como a acuidade auditiva e alguma acuidade visual mantidas.

## DISCUSSÃO

Na base do quadro de leucoeritroblastose, está um grupo de patologias que se revestem, na sua maioria, de uma enorme gravidade. Destacam-se as patologias tumorais, infeções graves, como sépsis, processos de invasão medular por componentes diferentes (osteopetrose, doenças armazenamento, histiocitose, vasculites), doenças mieloproliferativas, doenças hematológicas e diversas causas de hipóxia. A osteopetrose autossómica recessiva, dentro do grupo de patologias que cursam com invasão medular, está presente ao nascimento (muitas vezes com diagnóstico intrauterino) ou progride rapidamente desde primeiros sinais e/ou sintomas, geralmente ainda nos primeiros meses de vida. No caso apresentado, como em muitos dos relatados, as primeiras alterações eram do foro hema-

tológico e foram, desde logo, devidamente valorizadas, embora pensando-se, primariamente, num contexto pós-infeccioso.

Em relação à osteopetrose, após ser equacionada, o seu diagnóstico é comparativamente simples, tendo em conta que há alterações radiográficas patognomónicas. Resumindo, apesar do tempo necessário para verificar a não resolução espontânea do quadro de leucoeritroblastose, o diagnóstico de osteopetrose maligna foi feito relativamente cedo, aos 2,5 meses de idade e, apesar da não existência de familiares compatíveis, a criança foi submetida a transplante alogénico de sangue de cordão umbilical aos cinco meses de idade, sendo este o tratamento chave para o melhor prognóstico possível no paciente em causa.

O transplante de medula óssea em 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. Portanto, é de fundamental importância o reconhecimento precoce da doença pelos pediatras, já que, quanto mais cedo for realizado o transplante, menores

serão as sequelas neurológicas e maiores as possibilidades de cura<sup>1,3,4</sup>.

### CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

### FONTES DE FINANCIAMENTO

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

### APRESENTAÇÕES E PRÉMIOS

Apresentado previamente na Reunião Anual da Sociedade de Hematologia e Oncologia Pediátrica da Sociedade Portuguesa de Pediatria - Maio 2012

### CORRESPONDÊNCIA

Joana Macedo  
macedojoaninha@hotmail.com

**Recebido:** 03/10/2013

**Aceite:** 08/10/2013

### REFERÊNCIAS

1. Stark Z, Savarirayan R. Osteopetrosis. *Orphanet J Rare Dis* 2009;4:5.
2. Del Fattore ACA, Teti A. Genetics, pathogenesis and complications of osteopetrosis. *Bone* 2008;42:19-29.
3. Del Fattore A, Peruzzi B, Rucci N, Recchia I, Cappariello A, Longo M, et al. Clinical, genetic, and cellular analysis of 49 osteopetrotic patients: implications for diagnosis and treatment. *J Med Genet* 2006;43:315-325.
4. Tolar J, Teitelbaum SL, Orchard PJ. Osteopetrosis. *N Engl J Med* 2004;351:2839-2849.
5. Gerritsen EJ, Vossen JM, van Loo IH, Hermans J, Helfrich MH, Griscelli C, et al. Autosomal recessive osteopetrosis: variability of findings at diagnosis and during the natural course. *Pediatrics* 1994;93:247-253.
6. Cohen J. Osteopetrosis; case report, autopsy findings, and pathological interpretation. *J Bone Joint Surg Am* 1951;33:923-938.
7. Rees H, Ang LC, Casey R, George DH. Association of infantile neuroaxonal dystrophy and osteopetrosis: a rare autosomal recessive disorder. *Pediatr Neurosurg* 1995;22:321-327.
8. Takahashi K, Naito M, Yamamura F, Taki T, Sugino S, Taku K, et al. Infantile osteopetrosis complicating neuronal ceroid lipofuscinosis. *Pathol Res Pract* 1999;186:697-706.
9. Younai F, Eisenbud L, Sciubba JJ. Osteopetrosis: a case report including gross and microscopic findings in the mandible at autopsy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988;65:214-221.
10. Sly WS, Hewett-Emmett D, Whyte MP, Yu YS, Tashian RE. Carbonic anhydrase II deficiency identified as the primary defect in the autosomal recessive syndrome of osteopetrosis with renal tubular acidosis and cerebral calcification. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983;80:2752-2856.