

OSTEOPATIA ESTRIADA COM ESCLEROSE CRANIANA

Mafalda BARBOSA, Bram PERDU, Virgílio SENRA, Filipe MACEDO, Wim Van HUL, Margarida REIS-LIMA, Jorge PINTO-BASTO

RESUMO

Apresentamos uma criança do sexo feminino com atraso do crescimento, laringotraqueomalácia, surdez de condução e dismorfia facial. O Raio X de esqueleto mostrou espessamento da calote craniana, estrias lineares nas diametáfises de todos os ossos longos e estrias espiraladas dos ossos íliacos. A Tomografia Axial Computorizada do osso temporal mostrou espessamento da base do crânio, esclerose das mastóides, fixação anormal dos ossículos e estenose dos buracos ópticos. Os achados radiológicos conduziram ao diagnóstico de Osteopatia Estriada com Esclerose Craniana (OEEC). A deteção de uma mutação no gene *WTX* confirmou molecularmente o diagnóstico clínico e radiológico de OEEC e permitiu realizar de forma rigorosa o aconselhamento genético e oferecer diagnóstico pré-natal.

SUMMARY

OSTEOPATHIA STRIATA WITH CRANIAL SCLEROSIS

We report on a female patient who presented failure to thrive, laryngotracheomalacia, conductive deafness and facial dysmorphisms. A skeletal survey revealed thickening of the cranial vault, linear striations in the diaphyses of all long bones and fan-like striations of the iliac bones. CT scan of the temporal bone showed thickening of the cranial base, sclerotic mastoids, abnormal ossicular fixation and stenosis of the otic foramina. The radiological findings led to the diagnosis of Osteopathia Striata with Cranial Sclerosis. A mutation in *WTX* gene confirmed the clinical and radiological diagnosis of Osteopathia Striata with Cranial Sclerosis in this patient and allowed proper genetic counseling and providing prenatal diagnosis.

M.B.: Centro de Genética Médica Dr. Jacinto Magalhães. Departamento de Genética. Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. Porto
B.P., W.V.H.: Departamento de Genética Médica. Hospital Universitário de Antuérpia. Antuérpia. Bélgica
V.S.: Hospital Especializado de Crianças Maria Pia (CHP). Porto
F.M.: Serviço Médico de Imagem Computorizada. Porto
M.R-L.: Unidade de Genética Médica. Hospital Privado da Boavista. Porto
J.P-B.: Centro de Genética Preditiva e Preventiva. Instituto de Biologia Molecular e Celular. Porto

© 2010 CELOM

INTRODUÇÃO

A Osteopatia Estriada com Esclerose Craniana (OEEC, MIM %300373) está incluída nas doenças ósseas esclerosantes e é causada por um desequilíbrio entre a formação de osso pelos osteoblastos e reabsorção por osteoclastos, levando a um aumento da formação óssea ou a uma limitação na reabsorção óssea. Caracteriza-se por estrias longitudinais das diáfises dos ossos longos e esclerose da calote e base do crânio. No entanto, a OEEC não se limita aos ossos, como sugere o nome, mas é uma doença multisistémica, com muitas manifestações extra-esqueléticas. Macrocefalia, bossas frontais, hipertelorismo, ponte nasal larga, surdez de condução ou mista, fenda do palato, cardiopatia, estenose anal, escoliose e anomalias das costelas são manifestações comuns. Atraso mental leve a moderado tem sido descrito, sendo que a sua prevalência varia entre 28-70%, dependendo da série^{1,2}.

As estrias lineares dos ossos longos geralmente não causam sintomas e, habitualmente, aparecem pela primeira vez entre os cinco meses e seis anos de idade². Na verdade, as estrias podem não aparecer na infância, tornando o diagnóstico difícil nos primeiros anos de vida³. Pelo contrário, a esclerose craniana é frequentemente incapacitante, causando deformações e lesões devido à compressão dos nervos cranianos (por exemplo, perda da audição, redução do campo visual e paralisia facial). O prognóstico é mais reservado nos casos em que há associação com doença de Hirschsprung, sequência de Pierre Robin, craniosinostose coronal, hidrocefalia ou laringotraqueomalácia².

Até à data, cerca de 100 casos de OEEC foram descritos na literatura^{2,4-7}. Esta doença tem hereditariedade ligada ao X dominante, cursando com letalidade na maioria dos casos do sexo masculino. Recentemente, Jenkins et al⁸, identificaram mutações no gene *WTX* (tumor de Wilms no X), que codifica um repressor de sinalização Wnt, causando OEEC ligada ao X.

A sinalização wnt constitui uma via crítica de mediação das interações célula-célula e é conhecida por ter um papel anabólico importante na formação óssea pelos osteoblastos. Perturbações desta via foram já implicadas em outras displasias ósseas esclerosantes tais como a Doença de van Buchem's, a Esclerosteose e o Fenótipo de alta densidade⁹.

CASO CLINICO

Apresentamos uma criança do sexo feminino, actualmente com nove anos, que foi referenciada à nossa consulta aos 18 meses devido a atraso do crescimento.

Os seus pais eram jovens, saudáveis e não consanguíneos. Na primeira gestação deste casal ocorreu um abortamento espontâneo no primeiro trimestre; não havia história de mortes fetais ou peri-natais do sexo masculino. A restante história familiar era irrelevante.

Durante a gravidez foi detectado hidrânio. O parto foi pré-termo, às 32 semanas de gestação. A somatometria era adequada à idade gestacional.

O percurso clínico no primeiro ano de vida foi complicado por atraso do crescimento e atraso global do desenvolvimento. O estudo citogenético realizado, mostrou um cariótipo sem alterações. Foi também detectada na infância traqueomalácia. A TAC da laringe, efectuada aos três anos, revelou ausência das cartilagens laríngeas e espessamento da epiglote. Na mesma altura, foi efectuada TAC cerebral que sugeria agenesia parcial do corpo caloso. No âmbito da investigação do atraso de linguagem foi diagnosticada surdez de condução razão pela qual a doente foi submetida a três cirurgias, tendo a primeira, ocorrido aos quatro anos de idade para colocação de tubos de ventilação. No entanto, o incremento na audição não foi significativo. Também aos quatro anos foi efectuada cirurgia para correcção de microretrognatia, com resultados satisfatórios. Não foram detectadas malformações no ecocardiograma, ecografia renovesical ou ecografia abdominal. No contexto da investigação da baixa estatura foi pedido radiografia de esqueleto. No entanto, apenas aos sete anos de idade é que as radiografias mostraram espessamento da calote craniana (Figura 1), estrias lineares das diáfises de todos os ossos longos (Figura 2) e estriadas espiraladas dos ossos ilíacos (Figura 3).



Fig. 1 – Esclerose da calote craniana



Fig. 2 – Estrias lineares das diáfises dos ossos longos: a – úmero esquerdo; b – antebraço esquerdo; c – perna esquerda, d – fémur esquerdo



Fig. 3 – Estrias espiraladas nos ossos ilíacos

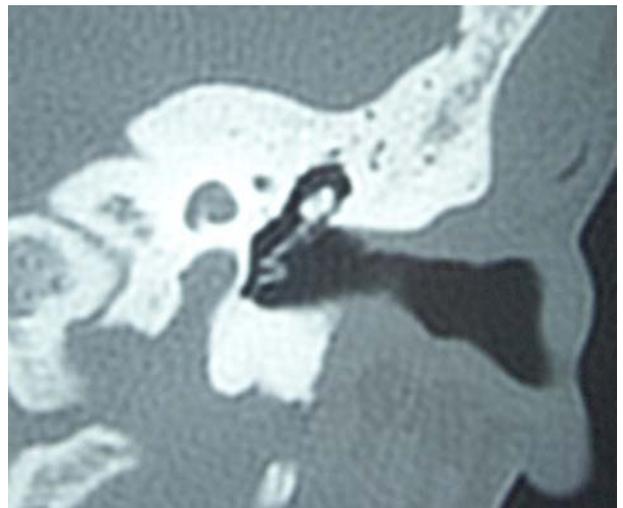


Fig. 4 – Mastóide esclerótica e estenose do buraco ótico

Na mesma altura foi realizado TAC do osso temporal que revelou espessamento da calote e base do crânio, esclerose das mastóides, fixação anormal dos ossículos e estenose dos buracos óticos (Figura 4).

Estes achados levaram ao diagnóstico de OEEC. Uma vez que nessa altura era conhecido o provável modo de hereditariedade desta doença (ligada ao X dominante) mas ainda não tinha sido identificado o gene que estava na sua etiologia, foi efectuada uma detalhada avaliação clínica e radiológica da mãe da doente não tendo sido detectados quaisquer sinais sugestivos de OEEC.

Na sua mais recente avaliação (nove anos) a doente apresentava baixa estatura, macrocefalia e um quociente de inteligência limite (QI = 77). As dismorfias faciais incluíam: bossas frontais proeminentes, pavilhões aurícu-

lares baixos e rodados posteriormente, hipertelorismo, epicanto, ponte nasal baixa, palato alto e dentes encavalitados. Nessa altura não havia queixas de cefaleias, dor crónica nas extremidades, paralisia facial ou limitação do campo visual.

A recente identificação do gene *WTX* como estando na etiologia da OEEC possibilitou a realização de estudo molecular nesta doente. A sequenciação do gene *WTX* permitiu a identificação de uma mutação *nonsense* conhecida (c.1072C>T) em heterozigotia, que leva à produção de um transcrito truncado (p.R358X), confirmando-se assim molecularmente o diagnóstico clínico e radiológico de OEEC nesta doente. Esta mutação não estava presente na análise molecular do sangue periférico da mãe da doente, sugerindo, assim, tratar-se de uma mutação *de novo*.

DISCUSSÃO

A doente aqui descrita apresentava características típicas de OEEC, nomeadamente: atraso do desenvolvimento, surdez de condução, laringotraqueomalácia, macrocefalia e dismorfia facial. No entanto, o diagnóstico só foi estabelecido aos sete anos uma vez que a esclerose do crânio e as estrias dos ossos longos só surgiram na radiografia de esqueleto realizado nessa altura (o que, como foi referido previamente, é o *timing* comum para o aparecimento destas anomalias nesta síndrome).

Os achados otorrinolaringológicos desta doente são semelhantes aos previamente descritos por Magliulo G et al¹⁰, fazendo portanto com que este seja o quarto caso clínico descrito na literatura em que a TAC do osso temporal permitiu revelar achados particulares, nomeadamente: cavidade do ouvido médio pequena, fixação anormal dos ossículos e esclerose das mastóides. Todas estas alterações parecem ser secundárias ao crescimento ósseo excessivo com subsequente limitação da mobilidade da cadeia ossicular¹¹.

A realização do estudo molecular permitiu confirmar o diagnóstico clínico da doente (uma vez que se identificou uma mutação *nonsense* em heterozigotia) e permitiu também verificar que a mãe não é portadora desta mutação. Estes resultados tiveram um importante impacto no refinamento do aconselhamento genético: o risco de recorrência de OEEC na descendência da doente é de 50% (afectando com maior morbidade e mortalidade os descendentes do sexo masculino e atingindo com gravidade variável a descendência do sexo feminino) ao passo que o risco de recorrência em irmãos da doente é muito baixo (cingindo-se à possibilidade de mosaïcismo gonadal em um dos progenitores da doente). Uma vez que o estudo molecular na mãe da doente foi negativo não foi necessário fazer rastreio desta mutação nos restantes familiares da linha materna. A existência de um estudo molecular fidedigno permitiu ainda oferecer diagnóstico pré-natal em próximas gestações dos progenitores e, no futuro, também numa eventual gravidez da própria doente.

CONCLUSÃO

O atraso no diagnóstico condicionou a gestão terapêutica desta doente. Numerosas cirurgias foram realizadas, quando poderiam ter sido evitadas se o diagnóstico já estivesse estabelecido nessa altura e sabendo, em antecipação, que o resultado da cirurgia ORL nestes doentes não é satisfatória. Por este motivo o fenótipo clínico e radiológico desta síndrome deverá ser reconhecido de

forma a estabelecer o diagnóstico e assim, possibilitar o correcto tratamento destes doentes e o aconselhamento genético da família.

AGRADECIMENTOS

Estamos gratos à nossa doente e aos seus pais pela sua colaboração inestimável.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

O estudo molecular do gene *WTX* foi apoiado pela bolsa 'Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek' (FWO, G.0117.06), da Comissão Europeia (programa FP7), bolsa HEALTH-F2-2008-201099 e pelos Fundos de Investigação Especial da Universidade da Antuérpia e da Bolsa de doutoramento W.V.H. BP da Sociedade Europeia de Tecido Calcificado.

BIBLIOGRAFIA

1. KONIG R, DUKIET C, DÖRRIES, ZABEL B, FUCHS S: Osteopathia Striata with Cranial Sclerosis: variable expressivity in a four generation pedigree. Am J Med Genet 1996;63:68-73
2. VIOT G, LACOMBE D, DAVID A et al: Osteopathia Striata with Cranial Sclerosis: Non-random X-inactivation suggestive of X-linked dominant inheritance. Am J Med Genet 2002;107:1-4
3. PELLEGRINO JE, MCDONALD-MCGINN DM, SCHNEIDER A, MARKOWITZ RI, ZACKAI EH: Further clinical delineation and increased morbidity in males with osteopathia striata with cranial sclerosis: an X-linked disorder? Am J Med Genet 1997; 16;70(2):159-165
4. SAVARIRAYAN R, NANCE J, MORRIS L, HAAN E, COUPER R: Osteopathia Striata with Cranial Sclerosis: Highly variable phenotypic expression within a family. Clin Genet 1997;52:199-205
5. BUENO AL, RAMOS FJ, BUENO O, OLIVARES JL, BELLO ML, BUENO M: Severe malformations in males from families with osteopathia striata with cranial sclerosis. Clin Genet 1998; 54:400-5
6. LAZAR CM, BRAUNSTEIN EM, ECONS MJ: Osteopathia striata with cranial sclerosis. J Bone Miner Res 1999;14:152-3
7. BEHNINGER C, ROTT HD: Osteopathia striata with cranial sclerosis: Literature reappraisal argues for X-linked inheritance. Genet Couns 2000;11:157-167
8. JENKINS ZA, VAN KOGELBERG M, MORGAN T et al: Germline mutations in *WTX* cause a sclerosing skeletal dysplasia but do not predispose to tumorigenesis. Nat Genet 2009;41:95-100
9. BALEMANS W, EBELING M, PATEL N et al: Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (*SOST*). Hum Mol Genet 2001;10:537-543
10. MAGLIULO G, PARROTTO D, ZICARI AM et al: Osteopathia striata-cranial sclerosis: otorhinolaryngologic clinical presentation and radiologic findings. Am J Otolaryngol 2007;28(1):59-63
11. LÜER'EN K, PTOK M: Osteopathia striata with cranial sclerosis and hearing loss. Eur Arch Otorhinolaryngol 2006; 263(2):123-6