

Doença de Camurati-Engelmann: um caso clínico

Joana Almeida¹, Gustavo Beça¹, Jorge Láins¹

ACTA REUMATOL PORT. 2012;37:122-126

RESUMO

A doença de Camurati-Engelmann (DCE), ou displasia diafisária progressiva, é uma doença genética rara, hereditária autossómica dominante. Como o nome indica, caracteriza-se por uma esclerose progressiva simétrica da cortical das diáfises dos ossos longos. A sua apresentação e progressão são extremamente variáveis. Um doente de 42 anos é acompanhado em consulta de Medicina Física e de Reabilitação (MFR) há 7 anos por dor na face anterior das coxas e das pernas, diminuição da força muscular e incapacidade funcional. A DCE foi diagnosticada há 10 anos com base na clínica, exame radiológico e histológico do osso e no estudo genético. Ao exame objectivo o doente apresentava hipoacusia, exoftalmia e assimetria da mímica facial, marcha de base alargada e bamboeante e atrofia do quadríceps. De acordo com o tratamento descrito, está medicado com corticosteroide, inibidor da bomba de protões (IBP) e anti-inflamatórios não esteróides (AINE), e realiza tratamentos de reabilitação com alívio sintomático adicional das queixas álgicas e manutenção da funcionalidade.

Palavras-chave: Doença de Camurati-Engelmann; Displasia Diafisária Progressiva.

ABSTRACT

Camurati-Engelmann disease (CED) or progressive diaphyseal dysplasia is a rare autosomal dominant hereditary disorder, characterized by symmetrical progressive sclerosis of long bones cortical diaphysis. Its presentation and progression is extremely variable. A patient of 42 years is followed in Physical Medicine and Rehabilitation (PMR) consultation for 7 years. He presented with pain in anterior thighs and legs, decreased

muscle strength and functional disability. The disease was diagnosed 10 years ago based on radiological and histological examination of bone and genetic study. This patient had hypoacusis, exophthalmos and facial asymmetry, broad-based and waddling gait, and quadriceps atrophy. He has been treated with corticosteroids, non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and proton pump inhibitors (PPIs), and performs rehabilitation program for periods with pain symptomatic relief and maintenance of function.

Keywords: Camurati-Engelmann Syndrome; Progressive Diaphyseal Dysplasia.

INTRODUÇÃO

A doença de Camurati-Engelmann (DCE), ou displasia diafisária progressiva, é uma doença genética rara (incidência anual de 1 em 1.000.000) hereditária autossómica dominante^{2,6,7,12,14} embora estejam descritos casos esporádicos¹⁴. É incluída no vasto grupo das doenças craniotubulares do osso¹⁰.

Foi descrita pela primeira vez por Cockayne, em 1920^{1-3,10,11,13,14}. No entanto, Camurati, em 1922, foi o primeiro a sugerir a sua natureza hereditária. Em 1929, Engelmann descreveu um caso com diminuição de força muscular e marcadas alterações ósseas^{1-3,10,11}.

Resulta de mutações no gene codificador da subunidade $\beta 1$ do «transforming growth factor» (TGF $\beta 1$), localizado no braço longo do cromossoma 19, conduzindo a um aumento da actividade desta molécula e a um desequilíbrio do «turn-over» ósseo^{1,6,10}.

Caracteriza-se por esclerose progressiva simétrica da cortical das diáfises dos ossos longos, podendo progredir com envolvimento das metáfises^{6,12}. As epífises geralmente não são atingidas^{1,2,4}. Radiologicamente, caracteriza-se por alargamento fusiforme e simétrico e por esclerose do córtex dos ossos longos devido ao espessamento do endóstio e perióstio.

A diáfise do fémur e da tíbia são os ossos inicialmente

*Centro de Medicina de Reabilitação da Região Centro – Rovisco Pais

mais atingidos. Com a evolução pode observar-se o envolvimento da fíbula, úmero, ulna e rádio, e a hiperostose do crânio, do terço médio da clavícula, pélvis, vértebras e, mais raramente, dos ossos da face e da mandíbula^{1,2,9,10}.

A designação de displasia diafisária progressiva evidencia o carácter progressivo da hiperostose e o envolvimento contínuo das diáfises¹. No entanto, a apresentação e progressão da doença são extremamente variáveis e difíceis de prever².

A sobrevida é semelhante à da população em geral e não está descrita predisposição para associação a outras doenças crónicas².

O objectivo deste trabalho é apresentar a evolução de um caso raro de Doença de Camurati-Engelmann e alertar para a importância do seu diagnóstico precoce e tratamento de forma de permitir a melhor qualidade de vida.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, 42 anos, raça caucasiana com Doença de Camurati-Engelmann (DCE) diagnosticada há 10 anos (2001), confirmada geneticamente pela identificação da mutação R218H (653 G>A) no exão 4 do gene TBF β 1 em 19q13.2.

É acompanhado em consulta de Medicina Física e de Reabilitação há 7 anos por dor na face anterior das coxas e das pernas, não relacionadas com o esforço, poliartralgias (articulações coxo-femorais, joelhos e articulações tíbio-társicas) de ritmo mecânico, incapacidade funcional com agravamento progressivo e «sensação de diminuição de força» muscular dos membros inferiores.

Como antecedentes pessoais apresentou quatro episódios de paralisia facial periférica num período de sete anos (1996-2003) e apresenta surdez bilateral completa (início dos sintomas em 2003). Em 1990, foi submetido a redução e imobilização do punho direito por fractura distal do rádio por traumatismo indirecto. Em 1993, foi submetido a cirurgia de alongamento bilateral das asas externas das rótulas por síndrome de hiperpressão externa da rótula, bilateral.

Relativamente aos antecedentes familiares, refere 2 irmãos com a mesma doença.

Em 1994, foi realizada biopsia cirúrgica a nível do fémur direito que revelou que os fragmentos enviados continham medula óssea com tecido hematopoiético e adiposo delimitado por trabéculas ósseas e tecido

muscular estriado e fragmentos de osso cortical sem aspectos particulares. Não se observavam aspectos inflamatórios ou tumorais.

Em 1999, realizou o primeiro estudo radiológico das diáfises femorais e das tíbias que revelou «alterações morfológicas e estruturais das regiões diafisárias destes ossos, com zonas de osteoesclerose alternando com outras radiotransparentes, espessamento da cortical e com uma certa deformação e expansão óssea. (...)». Repetiu o mesmo exame em 2007 que mostrou «(...) zonas de osteo-condensação principalmente no terço proximal e médio, condicionando discreta reacção perióstica sem características radiológicas suspeitas (...)».

Em 2011, realizou estudo radiológico dos joelhos que revelou «(...) osteocondensação bastante acentuada a nível dos fémures e tíbias (...)» (Figura 1 e 2).

A cintigrafia óssea, realizada em 1999 mostrou «(...) significativo aumento de vascularização na extremidade inferior das coxas e extremidade superior das tíbias, com um padrão bastante heterogéneo, áreas intensamente vascularizadas e outras hipoperfundidas. (...) Nas imagens tardias (fase óssea) verificou-se que a metade inferior dos fémures e a metade superior das tíbias apresentavam lesões de intensa actividade metabólica óssea dispersas com outras funcionalmente hipoactivas, apresentando-se também o fémur esquerdo com uma lesão focal de hiperactividade óssea no terço médio. Tanto a metade inferior dos fémures como o terço inferior da tíbia direita apresentavam-se deformados e alargados nas dimensões transversais. Estas alterações cintigráficas apresentavam um padrão heterogéneo difícil de classificar etiologicamente, mas levantando-se a suspeita de patologia tumoral, pelo que as referidas regiões deveriam ser analisadas com outros exames complementares de diagnóstico.»

Verificava-se também que «existia significativo aumento de fixação do radiofármaco nos ossos da face, sobretudo nos malares, no frontal, na porção mais inferior e média, no parietal direito e, de modo difuso e heterogéneo, no occipital. Alterações cintigráficas de etiologia inflamatória? Secundária? (...)» (Figura 3).

Ao exame objectivo, o doente apresenta exoftalmia e assimetria da mímica facial (redução da mobilidade muscular à direita, sequela de paralisia facial periférica). Apresenta marcha autónoma, de base alargada e bamboleante. Atrofia do quadricípete, mais evidente à esquerda (medição 10cm acima do pólo superior da rótula à direita com 36cm e à esquerda com 35,5cm). Sem limitações das amplitudes articulares. A avaliação



FIGURA 1. Radiografia dos joelhos, em carga



FIGURA 2. Radiografia dos joelhos, incidência de perfil a 30° de flexão

de força muscular, segundo a «Medical Research Council», é difícil por dor na face anterior das coxas na resistência à prova. Dor à palpação da interlinha (medial e lateral) do joelho esquerdo e à mobilização da rótula, à esquerda.

Realiza, em média, dois a três períodos de fisioterapia por ano. Encontra-se medicado com Metilprednisolona 40mg/dia, Omeprazol 20mg/dia, Ibuprofeno 600mg se dor, Indometacina 10mg/g se agravamento da dor.

Pelo envolvimento progressivo do canal auditivo interno, este doente é seguido em consulta de Otorrinolaringologia.

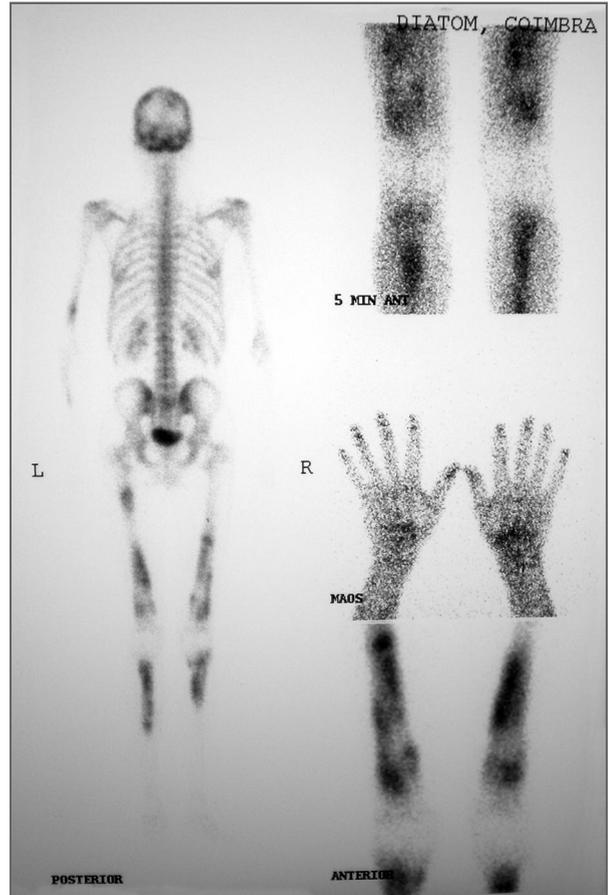


FIGURA 3. Cintigrafia óssea

DISCUSSÃO

A apresentação clínica desta doença varia consideravelmente de acordo com a penetrância da mutação^{12,22}.

As manifestações ósseas são consideradas as mais específicas e, juntamente com os critérios radiológicos (distribuição assimétrica do alargamento fusiforme das diáfises dos ossos longos; espessamento do córtex do endósteo e periósteo com crescimento de novo tecido ósseo sem padrão trabecular; progressão da lesão ao longo do eixo dos ossos em ambas as direcções, proximais e distais), constituem a base do diagnóstico¹². O diagnóstico foi ainda confirmado por biopsia óssea e pela resposta favorável à corticoterapia, também descrita noutros estudos¹³.

Apenas 74% dos doentes com mutação TGFβ1 expressam sintomas clínicos, enquanto que as alterações radiológicas estão presentes em cerca de 94% dos casos¹⁰.

A doença pode manifestar-se entre a primeira e a oi-

tava décadas^{9,22}, sendo a média de idade de diagnóstico 14 anos², dependendo essencialmente do subtipo clínico.

Classicamente, os doentes começam por apresentar dor nos membros inferiores (68%), marcha bamboleante (48%), fadiga (44%) e diminuição da força muscular (39%). Apesar de mais de 50% dos doentes com DCE ter confirmação radiográfica de envolvimento da base do crânio, menos de 25% apresenta comprometimento nervoso. Quando presente, pode manifestar-se por cefaleias, exoflatmia (<10%), paralisia do nervo facial, diminuição da acuidade visual e auditiva (hipoacusia sensorial, de condução ou mista). Está descrita esclerose da mandíbula em cerca de 25% dos casos^{7,9,10,15,17}.

A paralisia do nervo facial é, entre as neuropatias cranianas motoras, a menos frequente, tendo sido documentada em apenas 13 casos. A evolução é imprevisível, podendo apresentar-se de forma intermitente, tal como no caso descrito. As apresentações indolentes podem estar relacionadas com o crescimento foraminal ósseo, resultando em edema e subsequente oclusão arterial do vaso *nervosum*¹⁰.

Também noutros estudos foi descrita a atrofia muscular, caracteristicamente de domínio proximal a nível dos membros inferiores e cintura pélvica. Stronge e MacDowell também descreveram uma distribuição semelhante que pode confundir o diagnóstico com o de distrofia muscular. No entanto, as biopsias musculares revelam-se sempre inconsistentes (variabilidade normal no tamanho de cada tipo de fibra muscular, sem alterações degenerativas) e confirmam que não se trata de uma miopatia¹⁵.

A variabilidade fenotípica dificulta o estabelecimento de uma correlação genótipo-fenótipo¹ que se pensa poder subestimar a incidência desta doença^{2,22}. A gravidade clínica situa-se num intervalo entre a forma assintomática, diagnosticada pelos sinais radiológicos, e a forma mais grave que se manifesta na infância por dores dos membros inferiores e dificuldade na marcha⁹. Sparkes e Graham reviram todos os casos registados até 1972 e referiram a possibilidade de vários casos terem sido diagnosticados como doença de Paget¹⁴.

O estudo analítico é frequentemente normal^{2,17}, tal como se observa neste doente, ou pode apresentar alterações que são inespecíficas^{2,14}, tais como dos valores de marcadores de formação e reabsorção óssea^{1,7,8}. Ocasionalmente podem estar presentes manifestações sistémicas como anemia, leucopenia e hepatoesplenomegalia^{1,5}.

O gene associado à doença codifica a subunidade $\beta 1$ do TGF $\beta 1$, tendo sido isolado do cromossoma 19q no ano 2000. Até à data, foram identificadas dez mutações diferentes, envolvendo na sua maioria o TGF $\beta 1$ ². Todas as mutações estudadas são responsáveis por um aumento da actividade TGF $\beta 1$ que estimula a formação osteoblástica e a diminuição da reabsorção osteoclástica^{1,2,10}. Para além disso, o TGF $\beta 1$ também é inibidor da miogénese e adipogénese, conduzindo à redução da massa muscular e gorda, à diminuição da força muscular e à fadiga para pequenos esforços^{1,2}.

Devido à raridade da DCE, não existem estudos controlados randomizados que documentem o efeito farmacológico da terapia com corticosteróides e/ou bifosfonatos¹⁰.

Os estudos referem grande dificuldade no tratamento destes doentes. A fisioterapia e anti-inflamatórios não esteróides têm sido utilizados para evitar a diminuição de força e controlar a dor². Os últimos apresentam benefício apenas no alívio das queixas algícas mas não têm influência a nível ósseo².

O tratamento recomendado é sintomático, podendo ser necessário recorrer à corticoterapia em situações refractárias. A dose diária recomendada é de 1 a 2 mg/Kg/dia, seguida pela diminuição da frequência para dias alternados, se tolerado^{2,17}. Embora o mecanismo de acção dos esteróides, nesta doença, ainda não seja bem conhecido, Allan *et al.* sugeriram que estes fármacos produzem alterações específicas na fisiologia do osso, aumentando a reabsorção óssea e a remodelação secundária, estimulando a actividade dos osteoclastos e diminuindo a deposição de osso lamelar^{2,12,14}. Existem também registos isolados de melhorias clínicas com corticoterapia, nomeadamente a nível da coordenação das extremidades inferiores durante a marcha, aumento da força muscular, e melhoria das mialgias, da tolerância ao esforço e do apetite^{2,10}. Em alguns casos, observou-se melhoria radiográfica e histológica da doença¹⁰. No entanto, esta terapia não altera a evolução natural da doença².

A terapia com bifosfonatos tem revelado resultados variáveis e menos satisfatórios^{1,10}, podendo mesmo estar associados a agravamento da sintomatologia. A calcitonina foi descrita para o alívio da dor óssea mas a sua qualidade inibidora da reabsorção óssea limita a sua utilização^{1,2}.

Neste caso, devido à ineficácia dos anti-inflamatórios não esteróides no alívio analgésico e na melhoria da incapacidade funcional, o doente encontra-se sob corticoterapia em baixa dose, de forma contínua. Esta ati-

tude é considerada razoável por outros autores, em casos semelhantes, numa dose diária de 40mg de prednisolona, sendo de ponderar uma eventual redução ou administração em dias alternados, se a resposta individual for favorável e se a redução da frequência for tolerada¹².

O benefício do uso de corticosteróides em doentes com alterações neurológicas graves (papiledema, atrofia óptica, alterações auditivas e défice de nervos periféricos) ainda não é bem conhecido¹².

A terapia farmacológica (corticoterapia e/ou bifosfonatos) não parece melhorar os sintomas relacionados com o envolvimento craniano da doença nem com a sua evolução¹⁰. Nestes casos, a cirurgia descompressiva pode fazer parte da abordagem. No entanto, esta abordagem é rara uma vez que a doença é progressiva e a técnica é exigente devido à natureza esclerótica do osso associada a perda de referências anatómicas^{2,10}. Existem apenas 4 casos documentados de doentes com DCE submetidos a este procedimento.

No futuro, a terapia genética poderá ser uma alternativa terapêutica possível e é referida por alguns autores. No entanto, é importante não esquecer que o TGFβ1 desempenha uma função vital em múltiplos sistemas orgânicos, pelo que o seu uso está associado a risco aumentado de efeitos adversos. Uma forma de aplicação dirigida ao osso e ao tecido muscular parece ser a forma mais apropriada².

CORRESPONDÊNCIA PARA

Joana Lopes Almeida
Quinta da Fonte Quente
3061-908 Tocha, Portugal
E-mail: jlopesalm@gmail.com

REFERÊNCIAS

- Babb A, Carlson WO. Orthopaedic. Radiology. Pathology Conference: Bilateral leg pain in a 4-year-old girl. *Clin Orthop Relat Res* 2009;467:317-321.
- Van Hul W. Recent progress in the molecular genetics of sclerosing bone dysplasias. *Pediatr Pathol Mol Med* 2003;22:11-22.
- McGowan NW, MacPherson H, Janssens K et al. A mutation affecting the latency-associated peptide of TGFβ1 in Camurati-Engelmann disease enhances osteoclast formation in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3321-3326.
- Minford AM, Hardy GJ, Forsythe WI, Fitton JM, Rowe VL. Engelmann's disease and the effect of corticosteroids. A case report. *J Bone Joint Surg Br* 1981;63B:597-600.
- Crisp AJ, Brenton DP. Engelmann's disease of bone - a systemic disorder? *Ann Rheum Dis* 1982;41:183-188.
- Carlson ML, Beatty CW, Neff BA, Link MJ, Driscoll CL. Skull base manifestations of Camurati-Engelmann disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;136:566-575.
- Janssens K, Vanhoenacker F, Bonduelle M et al. Camurati-Engelmann disease: review of the clinical, radiological, and molecular data of 24 families and implications for diagnosis and treatment. *J Med Genet* 2006;43:1-11.
- Shier CK, Krasicky GA, Ellis BI, Kottamasu SR. Ribbing's disease: radiographic-scintigraphic correlation and comparative analysis with Engelmann's disease. *J Nucl Med* 1987;28:244-248.
- Janssens K, Gershoni-Baruch R, Van Hul E et al. Localisation of the gene causing diaphyseal dysplasia Camurati-Engelmann to chromosome 19q13. *J Med Genet* 2000;37:245-249.
- Byanyima RK, Nabawesi JB. Camurati-Engelmann's disease: a case report. *Afr Health Sci* 2002;2:118-120.
- Lundy MM, Billingsley JL, Redwine MD, Turnbull GL, Brown TJ. Scintigraphic findings in progressive diaphyseal dysplasia. *J Nucl Med* 1982;23:324-325.
- Grey AC, Wallace R, Crone M. Engelmann's disease: a 45-year follow-up. *J Bone Joint Surg Br* 1996;78:488-491.
- Park SJ, Yoon CS, Park HW, Choi JR, Chung JS, Lee KA. The first Korean case of Camurati-Engelmann disease (progressive diaphyseal dysplasia) confirmed by TGFβ1 gene mutation analysis. *J Korean Med Sci* 2009;24:737-740.
- Yoshioka H, Mino M, Kiyosawa N, Hirasawa Y, Morikawa Y, Kasubuchi Y, Kusunoki T. Muscular changes in Engelmann's disease. *Arch Dis Child* 1980;55:716-719.
- Garcia J, Monteiro P, Saavedra MJ, Silva J, Malcata A. Camurati-Engelmann disease. *Acta Reumatol Port* 2007;32:395-396.
- Oztürkmen Y, Karamehmeto lu M. Ribbing disease: a case report and literature review. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2011;45:58-65.
- Sheppard WM, Shprintzen RJ, Tatum SA, Woods CI. Cranio-metaphyseal dysplasia: a case report and review of medical and surgical management. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003;67:71-77.