

Caracterização do Défice Visual na Osteopetrose Infantil

Pedro Brito¹, Amândio Rocha-Sousa^{1,2}, Augusto Magalhães¹,
Jorge Breda¹, Fernando Falcão Reis^{1,2}

¹Serviço de Oftalmologia, Hospital S. João, Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200 - 319 Porto - Portugal

²Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200 - 319 Porto - Portugal

RESUMO

Introdução: A osteopetrose infantil é uma doença do metabolismo ósseo com consequências graves na função visual. Os dois mecanismos descritos, que explicam a perda de visão, são a atrofia do nervo óptico e alterações degenerativas retinianas. Dada a raridade da doença, os relatos na literatura oftalmológica são muito infrequentes. O nosso objectivo é descrever as alterações na função visual, verificadas numa criança diagnosticada com osteopetrose infantil aos 7 meses de idade e com follow-up de um ano após tratamento.

Método: Relato de caso, correspondente a uma criança com osteopetrose infantil, diagnosticada aos 7 meses de idade, após biopsia medular e estudo radiográfico corporal completo. A avaliação da função visual, foi realizada na consulta de Oftalmologia Pediátrica, sendo o exame oftalmológico complementado com potenciais evocados visuais (PEV), electroretinografia (ERG), ecografia e tomografia computadorizada da órbita. O tratamento definitivo foi o transplante de medula óssea (TMO), realizado aos 15 meses de idade.

Resultados: O exame oftalmológico e o estudo electrofisiológico identificaram um défice marcado da função visual, que se manteve inalterado um ano após TMO, clinicamente bem sucedido. A ecografia orbitária não identificou alterações do nervo óptico e a TC revelou canais ópticos patentes, 8 meses após o TMO.

Conclusão: Concluimos que neste caso a perda visual se deveu à atrofia do nervo óptico associada a marcada disfunção dos fotorreceptores. O mecanismo das alterações retinianas não é conhecido, mas este caso revela que ocorrem de forma precoce e irreversível, não sendo necessariamente associada a formas neurodegenerativas da doença, uma vez que sistemicamente, a criança apresentou uma evolução favorável.

Palavras-chave

Osteopetrose; nervo óptico; electrofisiologia; função visual.

ABSTRACT

Introduction: Infantile osteopetrosis is a disease of bone metabolism with serious consequences in visual function. The two reported causes of visual loss are optic nerve atrophy and primary retinal degeneration. Due to the rarity of the disease, case reports in ophthalmic literature are few and far between. Our goal is to describe the changes in visual function, in a child diagnosed with the disease at 7 months of age and with a follow-up of one year after treatment.

Methods: Case report of a child with infantile osteopetrosis, diagnosed at 7 months of age

following a bone marrow biopsy and full body radiographic study. Visual function was evaluated by the Pediatric Ophthalmology Unit, with a complete ophthalmological examination complemented by visual evoked potencial (VEP), electroretinography, orbital ecography and computerized tomography. Definitive treatment consisted of bone marrow transplant (BMT) performed at 15 months of age.

Results: Ophthalmological examination and electrophysiologic testing revealed a severe impairment of visual function which remained unchanged one year after successful BMT. No ecographic abnormalities of the optic nerve were found and orbital CT revealed patent optic canals, 8 months after BMT.

Conclusions: We found that visual loss was due to optic nerve atrophy associated with severe photoreceptor dysfunction. The mechanism of retinal changes is not known, but this case shows that it occurs early, it does not respond to current treatments and it isn't necessarily associated with neurodegenerative disease, as systemically the child underwent a positive response.

Key-words

Osteopetrosis; optic nerve; electrophysiology; visual function.

INTRODUÇÃO

A osteopetrose engloba um grupo de doenças do metabolismo ósseo, que se caracterizam por uma ineficaz reabsorção óssea por parte dos osteoclastos. Como consequência ocorre uma densificação óssea generalizada com manifestações clínicas que podem ser severas.

Existem duas formas principais: a osteopetrose de transmissão autossômica recessiva ocorre na infância, com uma incidência estimada de 1 em cada 300.000 recém-nascidos¹, apresenta um quadro clínico grave caracterizado por insuficiência medular, atraso de crescimento e neuropatias compressivas. A forma de transmissão autossômica dominante, ocorre em crianças de maior idade e adultos com um quadro clínico ligeiro podendo até ser assintomática em 50% dos casos².

O único tratamento definitivo para a osteopetrose infantil (OI) é o transplante de medula óssea, que permite uma taxa de sobrevivência aos cinco anos de 50-70%¹, sendo os efeitos na estrutura óssea observáveis a partir dos 2 meses³.

O caso que descrevemos foi diagnosticado aos 7 meses de idade e foi posteriormente orientado para a consulta de Oftalmologia Pediátrica do HSJ para avaliação da função visual.

CASO CLÍNICO

Trata-se de um menino que desde o nascimento apresentou um quadro de atraso de crescimento, macrocefalia e hipocalcémia, que foi interpretado como raquitismo e

tratado com calcitriol. Dada a ausência de resposta e agravamento do quadro (aos 7 meses de vida), nomeadamente com clínica sugestiva de insuficiência medular, foi submetido a biópsia medular e estudo radiológico que permitiram o diagnóstico de osteopetrose infantil. Não existiam dados relevantes na história familiar. Aos 10 meses foi observado na consulta de Oftalmologia Pediátrica, apresentando nistagmo horizontal pendular e reflexos pupilares muito diminuídos, bilateralmente. Não fixava objectos e exibia movimentos oculares de procura. Foi efectuada refração cicloplégica que revelou ausência de erro refractivo (+1,00 D, bilateralmente). À fundoscopia observou-se atrofia papilar bilateral. Realizou ecografia modo B que revelou diâmetro do nervo óptico normal, bilateralmente. Os potenciais evocados visuais pattern (PEVP) revelaram uma ligeira diminuição da onda P100 em OD e redução marcada em OE. Foi submetida a transplante de medula óssea aos 15 meses. No entanto, seis meses após tratamento não apresentava qualquer alteração no exame oftalmológico. O estudo electrofisiológico revelou um agravamento dos PEVP com uma diminuição marcada da onda P100 bilateralmente (valores inferiores a 25% do normal) em ambos os olhos, bem como disfunção acentuada e generalizada da retina, evidenciada bilateralmente no ERG (Fig. 1). Pedimos também tomografia computadorizada (TC) da órbita para documentar o estado dos canais ópticos, que revelou diâmetros de 2.8 mm no canal direito e 2.7 mm no canal esquerdo. Um ano após transplante, não se verificaram sinais clínicos ou electrofisiológicos compatíveis com melhoria da função visual (Fig. 2). Apesar da gravidade das consequências na função visual, do ponto de vista sistémico tem evoluído

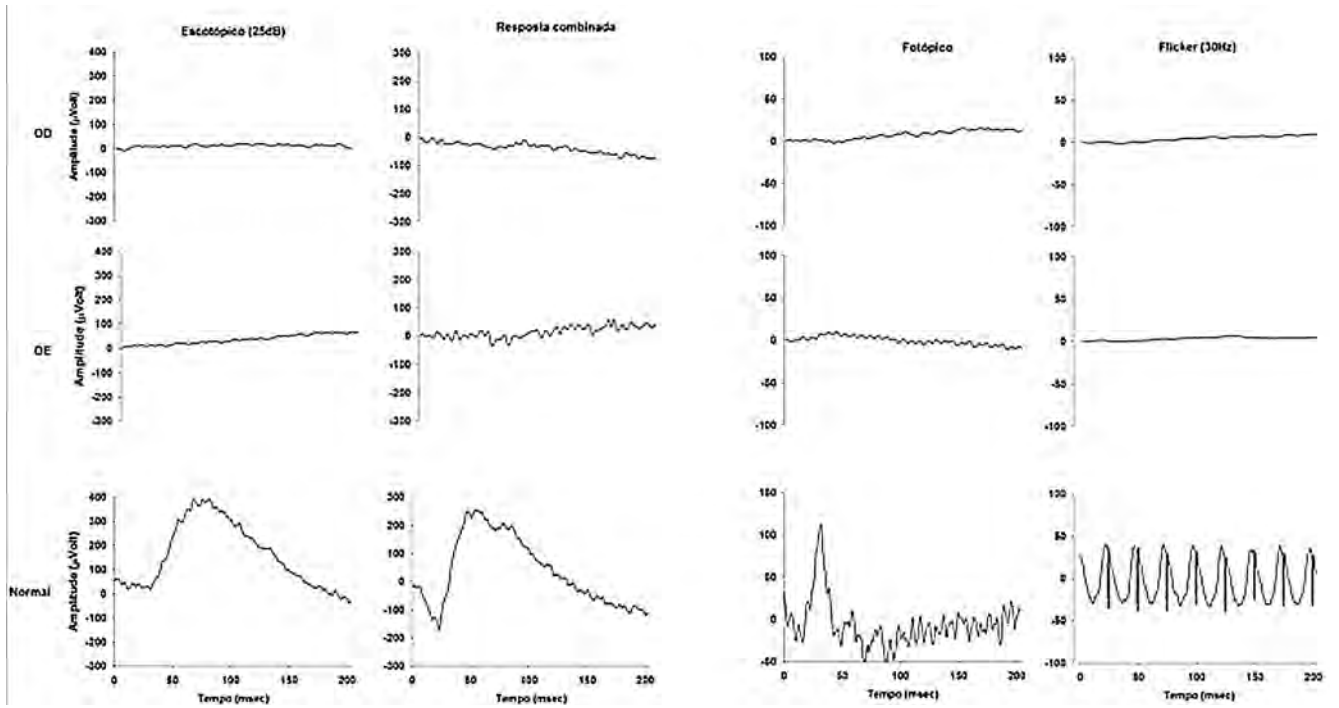


Fig. 1 | ERG flash. Regista-se uma ausência de actividade retiniana, quer do componente escotópico, quer fotópico. Evidência de disfunção generalizada e grave da retina.

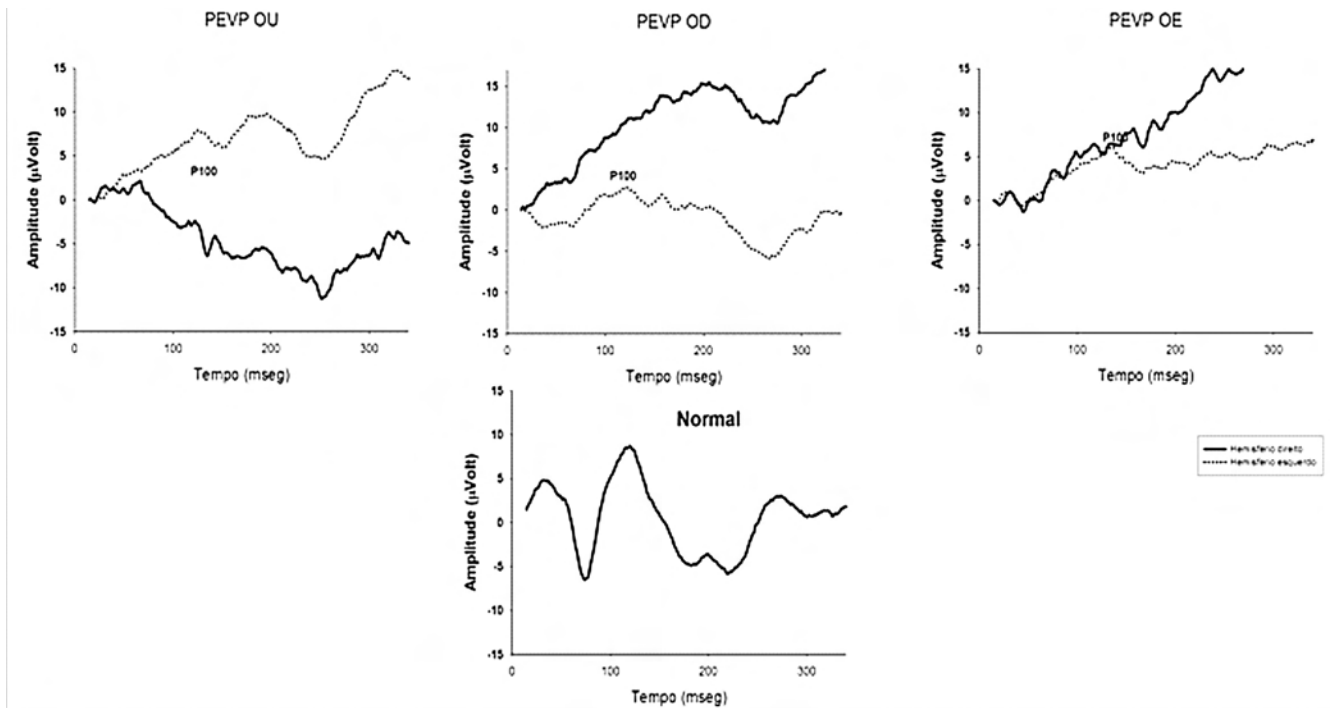


Fig. 2 | PEV pattern 1 ano após tratamento. Evidência de redução marcada e bilateral da amplitude da onda P100, com aumento significativo da latência.



Fig. 3 | TC órbita 6 meses após transplante. O relato indica densificação das pequenas asas do esfenóide, maxilares, parede lateral órbita e calote craneana, bilateralmente. Diâmetro de canal óptico direito 2.8mm e do esquerdo 2.7mm.

favoravelmente. Actualmente participa em sessões de fisioterapia para estimulação psico-motora, com registos clínicos positivos.

DISCUSSÃO

As complicações oftalmológicas associadas à OI descritas incluem: exoftalmia, estrabismo, paralisias óculo-motoras, ptose, anisocoria, atrofia do nervo óptico e degenerescência retiniana primária^{4,5,6}.

O mecanismo tido como principal responsável pela baixa função visual é a atrofia do nervo óptico secundária à sua compressão por um canal óptico estenosado^{7,8}. Da mesma forma pode ocorrer obstrução à circulação venosa cerebral, por compressão do forâmen jugular, o que resulta no aumento do volume de líquido intracraniano, com hidrocefalia e por vezes hipertensão craneana, condicionando papiledema prolongado o que agrava a atrofia do nervo óptico⁸.

No caso que descrevemos não se verificaram sinais clínicos ou radiológicos compatíveis com hipertensão craneana (vómitos, irritabilidade, hidrocefalia, apagamento dos ventrículos, sinal ecográfico dos 30°). Por outro lado o TC orbitário realizado, cerca de 6 meses após transplante, relata persistente densificação de vários ossos craneanos (Fig 3). Tendo em conta o trabalho recente realizado por Barry *et al*, que verificou um valor médio para o diâmetro do canal óptico de 3.44mm (3.30-3.61, IC95%), nas crianças

normais entre 13-24 meses de idade⁹, podemos concluir que os valores de 2.8mm no canal direito e 2.7mm no canal esquerdo, verificados no nosso caso 6 meses após transplante de medula óssea, são compatíveis com estenose persistente. Podemos então admitir que a compressão do nervo óptico terá sido o principal mecanismo de atrofia neste caso. Os resultados do PEV pattern realizado aos 10 meses de idade, coincidem com os dados imagiológicos, indicando que o nervo óptico esquerdo foi afectado precocemente. Efectivamente o PEV pattern tem sido descrito na literatura como sendo um exame altamente sensível, podendo mostrar alterações na latência da onda P100 mesmo antes de existirem alterações radiológicas detectáveis¹⁰.

As alterações degenerativas retinianas associadas à osteopetrose infantil, foram descritas pela primeira vez em 1968 por Keith, que verificou ausência dos segmentos externos e núcleos dos fotorreceptores e atrofia e gliose da camada de células ganglionares. Estas alterações são semelhantes às que ocorrem em modelos animais com deficiência de vitamina A5. Desde então, encontramos na literatura indexada, apenas mais doze casos com disfunção retiniana documentada por electrofisiologia ou estudo patológico^{6,8,10,11,12,13}.

O caso que relatamos revela que um ano após transplante, a resposta sistémica foi favorável, no entanto não ocorreu qualquer melhoria na função retiniana. Como não temos ERG prévio ao transplante também não podemos demonstrar a ocorrência de deterioração electrorretinográfica. No entanto após o transplante é evidente no ERG uma disfunção retiniana grave, praticamente sem registo de actividade fotópica ou escotópica. Podemos admitir que para além dos defeitos ósseos que ocorrem por disfunção dos osteoclastos, corrigível pelo transplante de medula óssea, as mutações genéticas que originam esta doença também alteram proteínas que exercem funções em células retinianas.

Efectivamente foi indentificada uma mutação no gene CLCN7 que codifica um canal de cloro presente nos osteoclastos. Em modelos animais, a presença do canal CLC7 foi detectada também no epitélio pigmentar da retina (EPR) e células da neuroretina. A ausência desse canal resultou em osteopetrose e alterações degenerativas retinianas. A hipótese que se coloca é de que a ausência do CLC7 nos lisossomas do EPR impediria a fagocitose dos segmentos externos dos fotorreceptores e consequentemente causaria disfunção retiniana. Tal hipótese não foi comprovada experimentalmente¹⁴.

As possibilidades de tratamento para preservar a visão são limitadas e incluem a descompressão do canal óptico se existe evidencia radiológica de estenose associada a

alterações no PEVP ou então procedimentos como fenestração do nervo óptico ou derivação do LCR se existe hipertensão craneana. Os resultados da descompressão são controversos e apesar de existirem casos relatados com boa recuperação da função visual¹⁵, provavelmente correspondiam a formas menos agressivas da doença⁷.

O transplante de medula ao fornecer uma população normal de osteoclastos permite controlar as manifestações sistêmicas da doença. Está relatado um caso em que ocorreu ligeira recuperação visual após transplante bem sucedido aos 4 meses de idade¹⁶. Tal resultado parece indicar que nos casos sem alterações degenerativas da retina, o intervalo de tempo entre diagnóstico e tratamento é um factor importante. Infelizmente, este caso revela que a raridade da doença continua a condicionar um atraso no diagnóstico e consequentemente no tratamento o que contribui para o já de si mau prognóstico da função visual, nomeadamente resultante em termos da compressão do nervo óptico.

BIBLIOGRAFIA

1. Fasth A, Porras O. Human malignant osteopetrosis: pathophysiology, management and the role of bone marrow transplantation. *Pediatr Transplant* 1999;1(suppl):102-107
2. Cummings T, Proia A. Optic nerve compression in infantile malignant autosomal recessive osteopetrosis. *Journal of PedOphth& Strabismus*; 2004; Vol 41, 4, 241-244
3. Chew HK, Steward CG, Grier DJ. Imaging of malignant infantile osteopetrosis before and after bone marrow transplantation. *PediatrRadiol*2001; 31: 869-75
4. Aasved H. Osteopetrosis from the ophthalmological point of view: a report of two cases. *ActaOphthalmol* 1970;48:771-778.
5. Keith CG. Retinal atrophy in osteopetrosis. *Arch Ophthalmol* 1968;79:234-241.
6. Ruben JB, Morris RJ, Judisch GF. Choriorretinal degeneration in infantile malignant osteopetrosis. *Am J Ophthalmol* 1990;110:1-5.
7. Haines SJ, Erickson DL, Wirtschafter JD. Optic nerve decompression for osteopetrosis in early childhood. *Neurosurgery* 1998, 23:470-475.
8. Siatkowski RM, Villar NF, Sternau L, Coin CG. Blindness from bad bones. *Survey of Ophthal*, 1999; vol 43, 6: 487-490.
9. Barry G, Khachikian S, Beck A, Belden C, Pearce J, Simon JW. Optic canal diameter in infantile osteopetrosis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2009 Mar-Apr;46(2):112-4.
10. Thompson DA, Kriss A, Taylor D, Russell-Eggitt I, Hodgkins P, Morgan G, Vellodi A, Gerritsen EJ. Early VEP and ERG evidence of visual dysfunction in autosomal recessive osteopetrosis. *Neuropediatrics* 1998; 29: 137-44.
11. Hoyt CS, Billson FA. Visual Loss in Osteopetrosis. *Am J Dis Child*. 1979; Sep; 133(9):955-8
12. Maranda B, Chabot G, Décarie JC, Pata M, Azeddine B, Moreau A, Vacher J. Clinical and cellular manifestations of OSTM1-related infantile osteopetrosis. *J Bone Miner Res*. 2008 Feb;23(2):296-300.
13. Gerritsen EJ, Vossen JM, van Loo IH, Hermans J, Helfrich MH, Griscelli C, Fischer A. Autosomal recessive osteopetrosis: variability of findings at diagnosis and during the natural course. *Pediatrics*. 1994 Feb;93(2):247-53.
14. Kornak U, Kasper D, Bösl MR, Kaiser E, Schweizer M, Schulz A, Friedrich W, Delling G, Jentsch TJ. Loss of the CIC-7 Chloride Channel Leads to Osteopetrosis in Mice and Man. *Cell*. 2001 Jan 26;104(2):205-15.
15. Hwang JM, Kim IO, Wang KC. Complete visual recovery in osteopetrosis by early optic nerve decompression. *PediatrNeurosurg*. 2000 Dec;33(6):328-32.
16. Kerr NC, Wang WC, Mohadjer Y, Haik BG, Kaste SC, Horwitz EM. Reversal of optic canal stenosis in osteopetrosis after bone marrow transplant. *Am J Ophthalmol*. 2000 Sep;130(3):370-2.

CONTACTO

Dr. Pedro Brito, Serviço de Oftalmologia
Hospital S. João, Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200-319 Porto, Portugal
E-Mail: pbritomd@hotmail.com
Telephone: +351 22 5512118