

Caso Clínico

## OSTEOPETROSE A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

F. Martins Freire\*, G. Raposo Alves\*\*, J. P. Leandro\*\*\*,  
L. Biscoito\*\*\*\*, V. Gabão Veiga\*\*\*\*\*

### Resumo

O termo osteopetrose envolve um conjunto relativamente heterogéneo de variantes, todas elas raras, que apresentam como denominador comum uma deficiente capacidade de reabsorção óssea por parte dos osteoclastos. Fenotipicamente, estas alterações traduzem-se por um aumento generalizado da massa do esqueleto e ultrastructuralmente por uma matriz óssea espessada, esclerosada e fragilizada.

A propósito do caso clínico de um homem de 49 anos de idade, os autores propõem uma revisão actualizada dos diferentes aspectos relacionados com este tipo de patologia, com particular ênfase nas manifestações com expressão no campo da otorrinolaringologia (ORL) e nas possibilidades terapêuticas que começam a esboçar-se.

### Summary

*The term osteopetrosis defines a group of related diseases, all rare, that share a common feature: a defect in osteoclastic function, disabling bone resorption. Phenotypically, such defect is expressed by means of an enlarged skeleton mass, ultrastructurally presenting bone sclerosis and a fragile bone matrix.*

*Based on the case of a 49 years old man, the authors propose a review of the different aspects of this not yet fully known disease, with particular emphasis on its otorhinolaryngologic manifestations and on recent therapeutic advances.*

### Introdução

O termo osteopetrose não é definidor de uma doença única, mas refere-se antes a um fenotipo patológico, caracterizado por um aumento generalizado da massa do esqueleto, e constitui a expressão clínica de um conjunto raro de variantes congénitas cuja patogénese apresenta um denominador comum: um defeito na reabsorção óssea.

Esta entidade nosológica existe em algumas espécies animais, entre as quais o Homem, e assume várias apresentações clínicas, de gravidade variável, consoante o erro genético

subjacente e a sua repercussão no metabolismo ósseo. Na osteopetrose humana (também conhecida por doença de Albers-Schönberg) podemos considerar essencialmente dois grandes grupos, de acordo com critérios de transmissão e de gravidade das manifestações clínicas: as formas malignas, que se revelam em regra na infância e que têm uma transmissão autossómica recessiva, e as osteopetroses ditas benígnas, de transmissão autossómica dominante e que apresentam um curso mais indolente. O espectro desta doença é contudo bastante heterogéneo, com formas ainda pouco

\* Interno do 2.º ano do Int. Comp. ORL do Serviço ORL do Hospital Fernando Fonseca (HFF).

\*\* Interna do 3.º ano do Int. Comp. ORL do Serviço ORL (HFF).

\*\*\* Assistente Hospitalar do Serviço ORL do HFF.

\*\*\*\* Assistente Hospitalar do Serviço de Imagiologia do HFF.

\*\*\*\*\* Director de Serviço de ORL do HFF.

estudadas e que não se integram facilmente nesta classificação simplificada.

A expressão clínica destas situações é variada, e a propósito do caso clínico de um homem de 49 anos acompanhado na consulta de ORL do HFF, os autores fazem uma revisão dos conhecimentos actuais existentes sobre este tipo de patologia, com particular ênfase nas manifestações respeitantes à otorrinolaringologia. As diferentes soluções terapêuticas que começam a desenhar-se, baseadas nos conhecimentos mais recentes sobre a patogénese desta doença, levam-nos a encarar com um pouco mais de esperança o futuro destes doentes.

## 2. Caso Clínico

### Identificação

J.F.Q., 49 anos, sexo masculino, raça caucasiana, fiel de armazém, casado e pai de dois filhos.

### Motivo de consulta

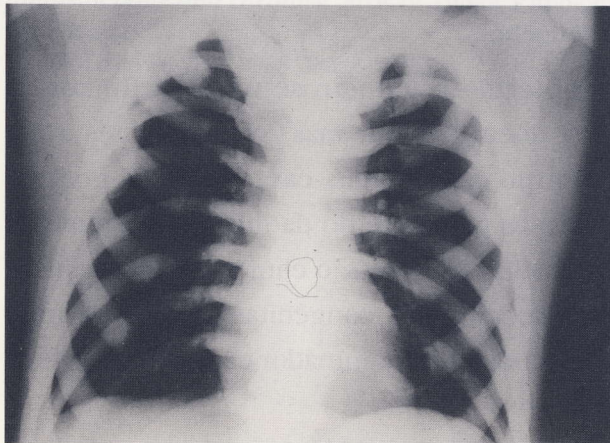
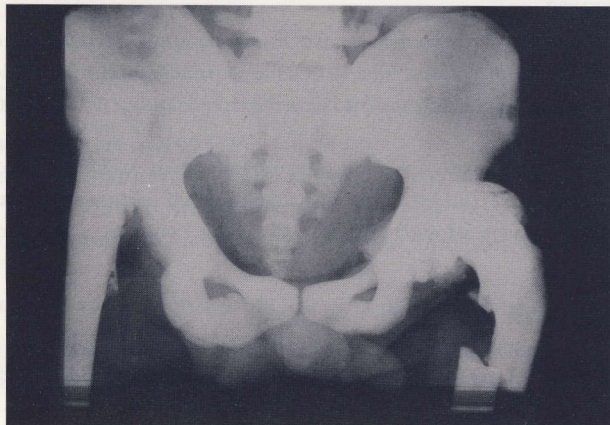
O doente foi referido à nossa consulta através da consulta de oftalmologia e queixava-se de hipoacúsia bilateral com acufenos.

### História da doença actual.

As primeiras queixas do doente reportam-se aos 14 anos de idade, altura em que surge a primeira fractura patológica do fémur direito. Os exames radiológicos efectuados revelaram desde logo um esqueleto patológico, densamente esclerosado e sem diferenciação cortico-medular, tendo sido feito o diagnóstico de osteopetrose pelos colegas de ortopedia. Foi operado, recorrendo-se a fixação das extremi-

dades com material de osteossíntese.

Desde então sofreu outras fracturas patológicas em ambos os fémures, sendo submetido a várias cirurgias ortopédicas. No restante esqueleto há a assinalar dois episódios de fracturas de costelas (fig. 1 - slides 1 e 2).



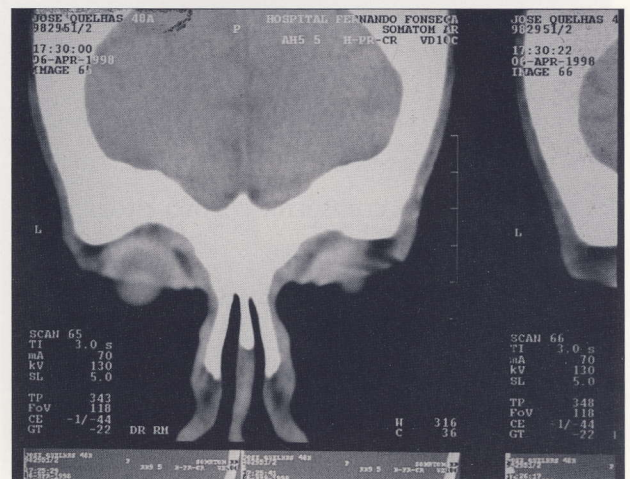
**Figura 1** - Rx simples da bacia e tórax em PA. Verifica-se a existência de um esqueleto espessado e esclerosado, observando-se, para além da fractura diafisária de um dos fémures e da luxação da articulação coxo-femural contralateral, uma total ausência de diferenciação cortico-medular e a deformação das epífises femurais.

Apesar destas contrariedades, o doente foi sempre capaz de organizar a sua vida, mantendo-se empregado e constituindo família.

Ao longo do tempo foi recorrendo a sucessivas extrações dentárias devido à facilidade com que desenvolvia cáries e à organização defeituosa das arcadas dentárias. Tinha também vários dentes inclusos pelo que foi submetido a várias cirurgias de extração.

Há 19 anos, e na sequência de uma dessas cirurgias, sofreu uma complicação por osteomielite da mandíbula, situação que se tem revelado de difícil tratamento, tendo inclusivamente recorrido à cirurgia maxilo-facial, aparentemente sem muito sucesso.

Desde há cerca de 5 anos iniciou queixas de diminuição da acuidade visual, essencialmente do tipo presbiopia, motivo pelo qual recorreu à consulta de oftalmologia do Hospital Fernando Fonseca. Nesta consulta realizou uma tomografia computadorizada (TC) crânio-encefálica e das órbitas, cujos cortes também interessaram os seios peri-nasais (fig.2 - slides 5 e 8); O doente foi posteriormente referido à nossa consulta pelas queixas de hipoacúsia e acufenos bilaterais. Na anamnese apurou-se também a



**Figura 2** - Cortes coronais pertencentes à TC realizada às órbitas, demonstrando a ausência de cavidades sinusais frontais, maxilares e esfenoidais.

existência de uma roncopatia com episódios sugestivos de apneias do sono, mas o doente preferiu adiar a avaliação desta situação, invocando uma saturação psicológica em relação a mais exames e consultas. Verificou-se laboratorialmente a existência de uma anemia normocrômica normocítica. As plaquetas e os leucócitos tinham contagens dentro dos limites da normalidade.

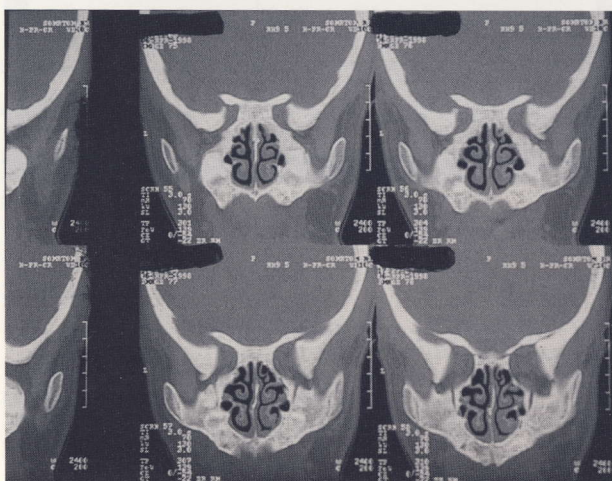
**Antecedentes pessoais**

Havia apenas a referir uma hipertensão arterial medicada e controlada.

**Antecedentes familiares**

Não houve, ao que parece, antepassados que tenham padecido de situações sugestivas de osteopetrose.

O nosso doente pertence a uma frateria de nove irmãos, dos quais apenas um irmão mais



velho também sofre de problema idêntico, tendo-lhe surgido a primeira fractura patológica quando estava na tropa. Não foi possível aprofundar as queixas deste outro doente, nomeadamente no que concerna o foro otorrinolaringológico.

É pai de 2 filhos, um rapaz de 19 anos e uma rapariga de 16, que foram já submetidos a um rastreio radiológico que não mostrou sinais da doença.

#### Exame objectivo

Enumeraremos apenas os dados mais relevantes por forma a não tornar exaustiva a descrição da observação do doente.

O doente aparentava uma idade aparente coincidente com a real, tinha uma estatura média e claudicava do membro inferior esquerdo, pelo que na marcha se auxiliava de canadianas. A face era assimétrica, apresentando uma aparente hipoplasia do maxilar inferior do lado direito (sequela da osteomielite e das intervenções cirúrgicas?).

O discurso e o raciocínio eram coerentes e o doente mostrou-se colaborante e emocionalmente equilibrado.

No exame objectivo otorrinolaringológico destacava-se a otoscopia em que se verificava a existência de tímpanos baços e de aspecto espessado. Em contrapartida os condutos auditivos externos (CAE) tinham um calibre normal. Destacava-se igualmente a total ausência de peças dentárias na cavidade oral. Toda a restante observação da cabeça e pescoço era normal.

#### Exames complementares de diagnóstico

Realizou audiograma tonal e vocal, que evidenciou uma surdez bilateral de tipo misto de grau ligeiro a moderado (fig. 3 - slide 3).

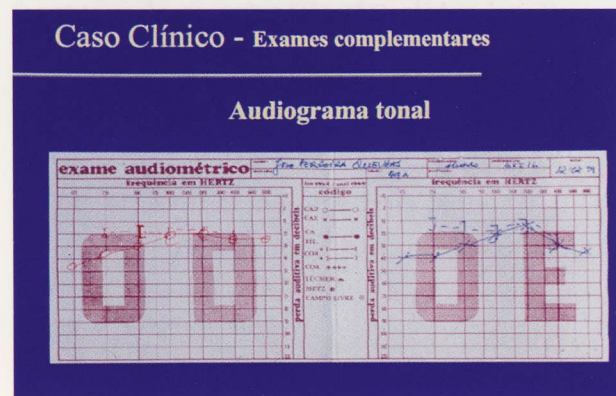


Figura 3 - audiograma do doente.

A impedancimetria mostrou uma curva de tipo B de Jerger bilateralmente, e reflexos ipsi e contra-laterais estavam mantidos (fig. 4 - slide 4).

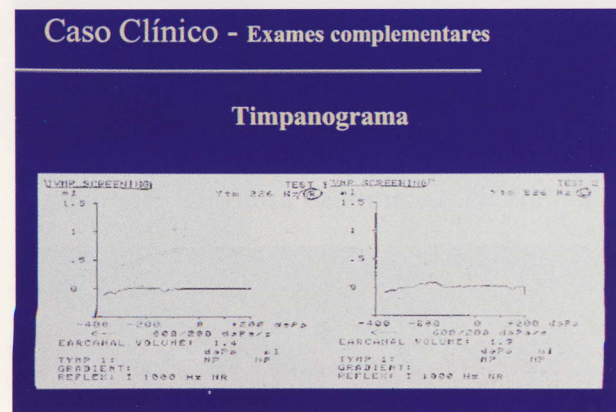


Figura 4 - Timpanograma.

O doente havia feito anteriormente (na consulta de oftalmologia) uma TC das órbitas cujos cortes interessaram também os seios perinasais; nestas imagens verificava-se uma escler-

rose e espessamento difusos dos ossos do crânio, com redução do calibre dos buracos ópticos e da fenda esfenoidal. Nos seios peri-nasais verificou-se uma aplasia bilateral e simétrica das cavidades sinusais maxilares, frontais, esfenoidal e do labirinto etmoidal, mas, em contrapartida, uma normal expressão das fossas nasais. Não se verificou qualquer espessamento do septo ou dos cornetos.

Foi igualmente realizada uma TC dos ouvidos que permitiu verificar a existência de um espessamento generalizado dos ossos do crânio, conservando-se, no entanto, o normal calibre dos condutos auditivos internos (CAI). As caixas timpânicas apresentavam-se estreitadas mas arejadas, enquanto os ossículos aparentavam uma normal definição tal como acontecia com os componentes do ouvido interno. As mastoides eram totalmente ebúrneas (fig. 5 - slides 6 e 7).

#### Proposta terapêutica

Dado o diagnóstico e os achados audiométricos e radiológicos, e de acordo com a vontade do doente, adoptou-se apenas por uma atitude conservadora de vigilância.

Posto o caso clínico, que pensamos ser suficientemente ilustrativo e susceptível de criar o interesse pelo tema da osteopetrose, passaremos em seguida a uma revisão mais teórica do assunto.

### 3. Etiologia

Como referimos anteriormente, a osteopetrose representa um conjunto de erros congénitos que afectam o metabolismo ósseo,



**Figura 5** – Cortes axiais da TC dos ouvidos, demonstrativos do espessamento difuso dos ossos do crânio, visualizando-se no corte de maior pormenor as mastoides ebúrneas e as cavidades timpânicas estreitadas, apesar de se verificar um normal calibre dos CAI's e uma normal definição das estruturas do ouvido interno.

interferindo em diferentes passos críticos da fisiologia da reabsorção óssea. Alguns desses erros estão perfeitamente identificados, conhecendo-se os genes responsáveis; existem mesmo algumas linhagens de animais de laboratório especificamente desenvolvidas de modo a

fornecer diferentes modelos de osteopetrose: é o caso do musaranho *op/op* (de "osteopetrosis"), do rato *tl/tl* (de "toothless") ou dos ratinhos transgênicos resultantes da disrupção dos proto-oncogenes *c-src* e *c-fos*, entre outros. Estes modelos animais, apesar de não terem uma correspondência directa com as situações que se verificam no homem, têm permitido aprofundar os conhecimentos a respeito da osteopetrose, bem como uma melhor compreensão da própria fisiologia do osso. Com efeito, no caso do homem, a maioria das diferentes formas ainda não têm uma etiologia bem esclarecida nem a origem genética identificada, com duas excepções: a osteopetrose associada à *síndrome de acidose tubular e calcificações cerebrais*, em que o quadro é atribuído a um defeito de uma isoenzima da anidrase carbónica II, e a *displasia craniome-tafisária*, relacionada com uma expressão inadequada da bomba de protões nos osteoclastos.

#### 4. Fisiopatologia

Apesar de a etiologia permanecer desconhecida numa grande parte dos casos, os conhecimentos sobre a fisiopatologia da osteopetrose têm feito progressos assinaláveis nos últimos tempos.

De uma forma sucinta, abordaremos antes que tudo o contexto em que se desenvolve esta patogénese.

##### Fisiologia óssea

O osso está longe de ser uma matéria inerte, constituindo antes um tecido vivo em constante equilíbrio, que lhe permite por um lado ir

respondendo às necessidades de suporte e resistência ao *stress* mecânico e por outro lado participar na homeostase do cálcio. Existem fundamentalmente dois tipos de células responsáveis por este equilíbrio dinâmico: os osteoblastos, de origem mesenquimatosa e responsáveis grosso modo pela síntese e deposição da matriz óssea, e os osteoclastos, células multi-nucleadas originárias da linhagem hematopoiética monocito-macrofágica e com uma função aparentemente oposta aos primeiros, responsáveis pela reabsorção óssea. As relações entre estes dois tipos celulares têm sido amplamente estudadas e revistas, e a ideia de que tinham funções antagónicas está ultrapassada, sendo hoje consensual que, pelo contrário, é necessário um complexo trabalho em equipa entre estas células para se atingir um osso adulto, na posse de todas as suas faculdades fisiológicas normais. Estudos recentes têm demonstrado que existe uma comunicação estreita e recíproca entre osteoblastos e osteoclastos, envolvendo estímulos intercelulares diversos (parácrinos, citocinas reguladoras, factores de crescimento de que se destaca o CSF-1<sup>1</sup>...) dos quais estão dependentes a maturação das células precursoras e a adequada função de cada um destes tipos celulares. Assim, para exercerem a sua função, os osteoclastos necessitam de determinados estímulos activadores provenientes dos osteoblastos e vice-versa. A título ilustrativo, sabe-se hoje que alguns factores activadores da reabsorção óssea como a hormona paratiroideia ou o calcitriol não actuam, como se pensava, directamente

<sup>1</sup> CSF-1 - iniciais de "Colony Stimulating Factor -1" o factor de crescimento da linhagem monocitomacrofágica.

nos osteoclastos. Com efeito as únicas células possuidoras de receptores para estas hormonas e vitaminas são os osteoblastos, e é por intermédio destes últimos - pela secreção de factores ainda não totalmente identificados - que nesta via se chega à estimulação dos osteoclastos. Por seu turno, foram recentemente demonstradas falhas na maturação e função de osteoblastos que “conviviam” com osteoclastos defeituosos, falhas essas que se reverteram na presença de osteoclastos normais.

A função de reabsorção óssea, elemento chave da reorganização da matriz óssea, cabe directamente aos osteoclastos. O seu papel é crítico no crescimento e na remodelação do osso, permitindo, por um lado, a progressiva substituição da matriz cartilaginosa e do osso esponjoso por osso cortical compacto, bem mais resistente, e por outro, contribuindo para a formação das cavidades medulares que abrigam a medula óssea, órgão primordial da hematopoiese.

Para que tal aconteça, os osteoclastos quiescentes e as próprias células precursoras em vias de diferenciação têm que ser devidamente estimulados e activados. O osteoclasto adere então firmemente ao osso, isolando uma pequena área que será a lacuna de reabsorção (ver diagrama). A parte inorgânica do osso, composta essencialmente por fosfato de cálcio - ou cristais de hidroxiapatite - é dissolvida mediante a acção de um meio fortemente ácido criado pela acção da anidrase carbónica tipo II e de uma ATPase transmembranar transportadora de protões. Posteriormente, a matriz orgânica descalcificada é literalmente digerida por collagenases e outras proteases lisossómicas secretadas pelo osteoclasto.

### Fisiopatologia da osteopetrose

Nos doentes osteopetróticos a reabsorção óssea é defeituosa. Na origem desta anomalia podem estar várias situações: pode-se verificar uma total ausência de osteoclastos, atribuível a uma ausência de células precursoras ou a uma falha na diferenciação da linhagem hematopoética que lhes dá origem; pode existir no metabolismo do próprio osteoclasto um defeito enzimático que o impossibilite de proceder à dissolução do osso; ou pode-se verificar que os osteoclastos de um determinado indivíduo osteopetrótico, quando devidamente cultivados e estimulados *in vitro*, são capazes de originar lacunas de reabsorção, o que é indicativo de que por vezes o defeito não é intrínseco do osteoclasto. Exemplificativo desta última situação é o caso do musaranho *op/op* em que se demonstrou que os osteoblastos são incapazes de produzir CSF-1, o factor de crescimento das células da linhagem monocito-macrofágica, não existindo neste caso uma maturação e diferenciação celular no sentido de produzir osteoclastos maduros.

Qualquer que seja o defeito subjacente, a tradução histológica é a de uma matriz óssea esclerosada, menos resistente e menos organizada que o normal, fracturando com maior facilidade. Radiologicamente os ossos apresentam-se densos, indicativo de uma osteoesclerose importante. Para além disso, têm as epífises deformadas, e são mais volumosos e homogêneos, não existindo uma diferenciação cortico-medular. De facto, o osso osteopetrótico tem tendência a crescer em espessura pelo que as cavidades medulares podem ser mesmo inexistentes, e os buracos do crâneo podem sofrer

uma estenose progressiva. Estas alterações atingem de forma mais ou menos grave todos os ossos do esqueleto, estando na origem dos aspectos clínicos que passaremos a descrever.

##### 5. Aspectos clínicos da osteopetrose

As repercussões clínicas destas anomalias estruturais e funcionais do esqueleto podem revelar-se de uma forma precoce, ou seja, logo à nascença ou nos primeiros meses de vida, no caso de estarmos em presença de uma forma maligna, ou mais tardiamente, na adolescência ou na adultícia, se se tratar de uma forma de osteopetrose mais indolente, dita benigna.

Nas formas mais benignas, cerca de metade dos casos podem ser assintomáticos, constituindo achados radiológicos. Na outra metade destes casos, as fracturas patológicas recorrentes são a forma mais frequente de apresentação. A recuperação destas fracturas é descrita como lenta, mas satisfatória. Estes doentes podem sofrer também com alguma frequência de dores ósseas, complicações por osteomielite, e atingimento de pares craneanos por compressão.

Já as situações de osteopetrose grave, que se podem manifestar desde a vida intra-uterina, geralmente são fatais antes da segunda década de vida. Para além das fracturas e malformações ósseas, estas crianças têm com frequência hepato-esplenomegália pela hematopoiese extramedular compensadora, uma vez que a medula óssea é insuficiente e escassa; apesar disso, estas crianças não deixam de sofrer de anemia crónica, trombocitopenia, leucoeritroblastose periférica e maior susceptibilidade para desenvolver infecções. O atingimento de pares craneanos tem nestas situações uma

expressão mais dramática e variada, sendo frequente a atrofia dos nervos ópticos e consequente cegueira.

##### Aspectos particulares à otorrinolaringologia

As manifestações na área da otorrinolaringologia são variadas: nos casos graves existe com frequência uma obstrução nasal crónica, tendo-se verificado nestas situações um estreitamento das fossas nasais, consequência do espessamento ósseo das paredes das fossas nasais, incluindo o septo nasal e os cornetos. O maxilar inferior pode ser hipoplásico, traduzindo-se por um hipo e retrognatismo, o que pode contribuir para um estreitamento anatómico da área entre a base da língua e a parede posterior da faringe. Nestes doentes, tal como sucede em outras síndromes em que se verificam anomalias cranio-faciais, as apneias do sono constituem um dos problemas major, carecendo de uma vigilância atenta e esclarecida. Com efeito, está descrito pelo menos um caso de uma criança osteopetrótica cuja morte foi atribuída a complicações por esta situação. A associação entre a osteopetrose maligna infantil e as apneias do sono foi descrita pela primeira vez por Carter e col. em 1988, e num artigo recente de Rose Mary S. Stocks e col. as apneias do sono atingiam mais de 50% das crianças estudadas, constituindo um dos problemas clínicos mais relevantes.

A osteomielite da mandíbula é uma situação também frequente nestes doentes, e pode aparecer durante a erupção de um dente, que é geralmente acompanhada de gengivite e periodontite, ou na sequência de uma extracção dentária. A osteomielite crónica pode traduzir-

-se nestes casos por um crescimento aumentado dos ossos da face, por uma mandíbula larga e de aspecto quadrado, edema e eritema habitualmente indolores dos tecidos cutâneos supra-jacentes, existindo com frequência trajectos fistulosos à pele.

Do ponto de vista otológico é relativamente comum a existência de surdez, apresentando graus de gravidade variável, sendo mais comum a surdez de tipo misto. A componente neuro-sensorial tem sido atribuída a fenómenos de compressão do nervo auditivo no CAI. Não encontrámos descrições de atingimento coclear. Frequentemente os timpanogramas são de tipo B, tendo-se verificado duas situações causais: por um lado a existência de otites sero-mucosas, facilmente atribuíveis a um mau arejamento das cavidades timpânicas; por outro lado, verificou-se por vezes a presença de timpanos com camadas fibrosas espessadas, facto que também é adiantado como possível explicação para os timpanogramas planos, apesar de não ser para nós clara a relação com o elemento chave da fisiopatologia desta doença, que é a reabsorção óssea defeituosa. Têm sido descritas outras anomalias otológicas de forma esporádica, como a atresia parcial dos CAE's, ou deformações da cadeia ossicular, nomeadamente ao nível do estribo. As mastoídes são via de regra totalmente ebúrneas.

Do ponto de vista neurológico, e para além da possível compressão, já mencionada, dos nervos ópticos e auditivos, descreve-se também como frequente a paralisia facial periférica e por vezes a compressão ao nível do buraco látero posterior, podendo originar manifestações ao nível dos 3 pares craneanos que o

atravessam (IX, X, e XI), destacando-se como sintoma a disfonia por parésia ou paralisia das cordas vocais.

#### 6. Propostas terapêuticas

Até há pouco tempo atrás, pouco se podia oferecer a estes doentes que não fosse paliativo. Nas síndromes de apneias do sono relacionadas com as formas graves de osteopetrose, tem-se verificado com alguma frequência que a exérese de tecido linfoide (adenoidectomia e/ou amigdalectomia) é manifestamente insuficiente, sendo que nestes casos só a colocação de um tubo de traqueostomia é eficaz no desaparecimento das apneias.

No caso das osteomielites da mandíbula, o tratamento cirúrgico tem-se revelado difícil e atreito a complicações, pelo que o tratamento médico com antibioterapia e outras medidas conservadoras aparentam ser a primeira escolha terapêutica.

No que diz respeito à surdez que atinge frequentemente estes doentes, o uso de próteses auditivas e por vezes de tubos de ventilação transtimpânicos constituem os meios possíveis no sentido de minorar esse déficit.

Nos últimos 4 a 5 anos, contudo, emergiram novas propostas terapêuticas, baseadas nos conhecimentos mais recentes relativamente à fisiopatologia da osteopetrose.

A primeira, hoje em dia reconhecida consensualmente como única terapêutica curativa para a osteopetrose maligna, é o transplante de medula óssea (TMO) a partir de dadores HLA-ídênticos ou, mais recentemente, a partir de dadores não familiares antigenicamente compatíveis. Com efeito, estão já descritos na lite-

ratura mundial casos de crianças osteopetróticas curadas por TMO, verificando-se a resolução da sintomatologia, com normalização das malformações faciais, aumento do calibre dos buracos ópticos, aumento de peso, retoma do crescimento e recuperação hematológica. Trata-se obviamente de uma terapêutica de grande complexidade e não isenta de riscos, mas os resultados têm sido muito encorajadores, e o TMO é hoje a terapêutica de eleição para a osteopetrose maligna, quando possível.

Outras tentativas dizem respeito à utilização terapêutica de interferon gama humano recombinante, tendo-se verificado nalguns estudos uma eficácia parcial, com estimulação dos osteoclastos, e mesmo um aumento do calibre do CAE e do buraco óptico na TC, e menor frequência de infecções. Destacam-se como efeitos colaterais a hiperpirexia e diarreia, a partir de determinadas doses. No entanto, apesar de prometedores, estes dados ainda não são consensuais entre os vários autores.

A utilização de CSF-1, apesar das experiências em animais terem tido resultados positivos,

não se revelou clinicamente eficaz nos ensaios em doentes humanos realizados até à data.

## 7. Conclusão

A osteopetrose corresponde assim à tradução fenotípica de um conjunto de doenças congénitas do metabolismo ósseo, que partilham um mecanismo fisiopatológico comum, que é um defeito na reabsorção óssea.

A expressão clínica é variada, com formas graves reveladas na infância e formas mais indolentes, por vezes mesmo assintomáticas.

A sintomatologia é bastante rica, com expressão na área da otorrinolaringologia, onde as apneias do sono e a hipoacúsia assumem um papel relevante.

Recentemente, e fruto dos avanços no conhecimento da fisiopatologia desta doença, desenharam-se possibilidades terapêuticas que relançam alguma esperança para este tipo de doentes, nomeadamente para os doentes que sofrem de osteopetrose maligna, que, através do transplante de medula óssea, podem aspirar à cura da doença.

## Bibliografia

- [1] BENICHOU O.D.; LAREDO J.D.; DE VERNEJOL M.C. - Type II autosomal dominant osteopetrosis (Albers Schonberg disease): clinical and radiological manifestations in 42 patients. *Bone* 2000 jan; 26 (1): 87-93.
- [2] CAROLINO J.; PEREZ J.A.; POPA A. - Osteopetrosis. *Am Fam. Physician* 1998 mar 15; 57 (6): 1293-6.
- [3] CECCHINI M.G.; HOFSTETTER W.; HALASY J.; WETTERWALD A.; FELIX R. - Role of CSF-1 in bone and bone marrow development. *Mol. Reprod. Dev.* 1997 jan; 46(1): 75-84.
- [4] FASTH A.; PORRAS O. - Human malignant osteopetrosis: pathophysiology, management and the role of bone marrow transplantation. *Pediatr. Transplant* 1999; 3 Suppl 1:102-7.
- [5] FELIX R.; HOFSTETTER W.; CECCHINI M.G. - Recent developments in the understanding of the pathophysiology of osteopetrosis. *Eur. J. Endocrinol.* 1996 feb; 134(2): 143-56.
- [6] GILSANZ V.; LORO L.M.; KOVANLIKAYA A. - Pathogenesis of osteosclerosis in autosomal dominant osteopetrosis. *AJR* 1997; 168: 929-932.
- [7] HANADA T.; FURUTA S.; MORIYAMA I.; HANAMURE Y.; MIYANOHARA T.; OYHAMA M. - Maxillary osteomyelitis secondary to osteopetrosis. *Rhinology* 1996 dec; 34(4): 273-8

- [8] LAJEUNESSE D.; BUSQUE L.; MENARD P.; BRUNETTE M.G. – Bonny Y. Demonstration of an osteoblastic defect in two cases of human malignant osteopetrosis. Correction of the phenotype after bone marrow transplant. *J. Clin. Invest.* 1996 oct 15; 98 (8): 1835-42.
- [9] LIAN J.B. – Mysterious cross-talk between bone cells. *J. clin. Invest.* 1996 oct 15; 98 (8): 1697-8.
- [10] LOCATELLI F.; BELUFFI G.; GIORGIANI G.; MACCARIO R.; FIORI P.; PESSON A.; BONETTI F.; COMOLI P.; CALCATERRA V.; RONDINI G.; SEVERI F. – Transplantation of cord blood progenitor cells can promote bone resorption in autosomal recessive osteopetrosis. *Bone Marrow Transplant.* 1997 oct; 20(8): 701-5.
- [11] LUND-SORENSEN N.; GUDMUNSEN T.E.; OSTENSEN H. – Autosomal dominant osteopetrosis: report of a norwegian family with radiographic or anamnestic findings differing from the generally accepted classification. *Skeletal Radiol.* 1997 mar; 26(3): 173-6.
- [12] AL RASHEED S.A.; AL MOHRJ O.; AL JURAYYAN N.; AL HERBISH A.; AL MUGEIREN M.; AL SALLOUM A.; AL HUSSAIN M.; EL DESOUKI M. – Osteopetrosis in children. *Int. j. clin. Pract.* 1998 jan-feb; 52(1): 15-8.
- [13] ROTH P.; DOMINGUEZ M.G.; STANLEY E.R. – The effects of Colony-Stimulating Factor-1 on the distribution of mononuclear phagocytes in the developing osteopetrotic mouse. *Blood.* 1998 May 15; 91 (10): 3773-83.
- [14] STOCKS R.M.S.; WANG W.C.; THOMPSON J.W.; STOCKS M.C.; HORWITZ E.M. – Malignant infantile osteopetrosis. Otolaryngological manifestations and management. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1998; 124: 689-694.
- [15] THELEN M.H.; ESCHMANN S.M.; MOLL-KOTOWSKI M.; DOPFER R.; BARES R. – Bone marrow scintigraphy with technetium 99m anti-NCA 95 to monitor therapy in malignant osteopetrosis. *J. Nucl. Med.* 1998 jun; 39 (6): 1033-5.

*Palavras-chave:* Tuberculose, nariz

#### Resumo

Apesar de tuberculose estar ocorrendo em todo o mundo, ainda tuberculose continua sendo uma das doenças primárias com alta mortalidade, especialmente entre as mais jovens. Há uma forte correlação entre a tuberculose e a osteopetrose maligna, especialmente entre as crianças e os adultos jovens.

Este é um caso reportado de uma jovem adulta com diagnóstico de tuberculose pulmonar e tuberculose nasal. Os principais achados clínicos e radiológicos desta doença foram descritos. Alguns achados clínicos com correlação fisiológica, patológica e imunológica, juntamente com a importância da tuberculose nasal, foram discutidos. A busca por tuberculose em outros órgãos deve ser realizada.

*Key-words:* Tuberculosis, nose

#### Introdução

Após um declínio acentuado na incidência da tuberculose em meados do século XX, dependente da implementação de medidas de saúde pública e do advento da antituberculose específica na década de quarenta, assistiu-se a um aumento progressivo da doença a partir de 1980 [6].

A tuberculose extra pulmonar (TEP) tem também aumentado dramaticamente, ocorrendo em 15% dos casos de tuberculose pulmonar [6], podendo ser provocada pelo bacilo de Koch ou por micobactérias atípicas, atingindo-se este

caso preferencialmente crianças entre os um e três anos de idade [7].

Desde a sua primeira descrição por Clarke em 1876, apenas foram descritos quarenta casos de tuberculose nasal primária na literatura anglo-saxônica [9]. Esta corresponde a 25% dos casos de tuberculose nasal, estando os restantes 75% associados a tuberculose pulmonar.

A via de contágio nasal ocorre por inalação de poeiras infectadas, por inoculação traumática digital [6], por via hematogénica e linfática em doentes imunodeprimidos associada a tuberculose pulmonar [7].