

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE GENÉTICA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA**

**HIPEROSTOSE CORTICAL GENERALIZADA
ASSOCIADA COM BAIXA ESTATURA E MEMBROS
INFERIORES ARQUEADOS EM UMA GRANDE
FAMÍLIA CONSANGÜÍNEA**

RUY LYRA DA SILVA FILHO

**RECIFE
2003**

RUY LYRA DA SILVA FILHO

**HIPEROSTOSE CORTICAL GENERALIZADA
ASSOCIADA COM BAIXA ESTATURA E MEMBROS
INFERIORES ARQUEADOS EM UMA GRANDE
FAMÍLIA CONSANGÜÍNEA**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-
Graduação em Genética da Universidade Federal
de Pernambuco para obtenção do grau de
Mestre em Genética

Orientador: Prof. Elias Oliveira da Silva

RECIFE 2003

DEDICATÓRIA

À **Inês, Ruyzinho e Raíssa** – tesouros preciosos e razões importantes de minha luta, pela compreensão por minha ausência e constante incentivo.

Aos **meus pais**, pelo incansável estímulo e presença, por tudo.

Aos **meus irmãos**, sempre ao meu lado.

Ao amigo e mestre, **Ney Cavalcanti**, pelo apoio e incentivo.

Ao **meu bom Deus**, pelas bênçãos em todos os momentos.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Elias Oliveira da Silva, pela orientação e amizade.

À família estudada neste trabalho, pela confiança e colaboração.

Ao Dr. Silvio Cavalcanti, pela valiosa ajuda no estudo radiológico dos pacientes estudados.

À FACEPE (Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco), pelo auxílio financeiro.

| SUMÁRIO | Página |
|---|--------|
| I. RESUMO | 6 |
| II. INTRODUÇÃO | 7 |
| III. REVISÃO DA LITERATURA | 9 |
| III.1. DISPLASIAS ESQUELÉTICAS COM AUMENTO DE DENSIDADE ÓSSEA | 9 |
| III.2. ASPECTOS HISTÓRICOS | 11 |
| III.3. CLASSIFICAÇÃO DAS DISPLASIAS ESQUELÉTICAS COM AUMENTO DE DENSIDADE ÓSSEA | 12 |
| III.4. HIPEROSTOSE CORTICAL GENERA- LIZADA | 16 |
| III.5. DOENÇA DE PAGET JUVENIL | 18 |
| III.6. ESCLEROSTEOSE | 22 |
| III.7. ACONSELHAMENTO GENÉTICO | 25 |
| III.8. PROGNÓSTICO E TRATAMENTO | 26 |
| III.9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 28 |
| IV. ARTIGO | 37 |
| V. ABSTRACT | 52 |

I. RESUMO

Foi estudada uma família consangüínea extensa (13 afetados, 8 mulheres e 5 homens) com uma forma variante de doença de Van Buchem ou um tipo de displasia óssea esclerosante não descrito anteriormente. O padrão de herança da doença sugerido nesta família é autossômico recessivo. As características clínicas mais importantes são baixa estatura e arqueamento dos membros inferiores, que já se faziam presentes ao nascimento. Na ocasião em que foram examinados, os indivíduos afetados vivos tinham idade variando entre 10 e 64 anos, todos apresentando redução na capacidade de deambulação, com três deles tendo perdido a capacidade de andar. Arqueamento dos membros inferiores, altos valores de fosfatase alcalina sérica e hipofosfatemia na avaliação laboratorial foram características presentes em todos os pacientes afetados estudados. O estudo radiológico destes pacientes mostrou padrão hiperostótico por todo o esqueleto, com predominância de envolvimento cortical. Esclerose do crânio, esclerose dos ossos longos, arqueamento lateral do fêmur e tíbia, bem como alargamento da mandíbula, foram achados significativos em todos os afetados radiografados.

II. INTRODUÇÃO

As displasias esqueléticas são um grupo heterogêneo de distúrbios genéticos que afetam o crescimento e desenvolvimento do esqueleto, e incluem-se entre as principais causas de baixa estatura (comumente desproporcionada) e de morbimortalidade perinatal de etiologia genética. Resultam de mutações gênicas que afetam de forma adversa a ossificação endocondral e seus componentes, incluindo proliferação e diferenciação no crescimento da lamina de condrócitos, além de elaboração e modulação da matriz cartilaginosa. A matriz cartilaginosa, por sua vez, serve como molde para a formação óssea, além de revestir as superfícies articulares, facilitando os movimentos (Horton, 1996). Existem mais de 300 tipos de displasias ósseas conhecidas (Hall, 2002), sendo mais de 20 tipos reconhecidos no período pré-natal com o uso de ultra-sonografia (Hersh et al, 1998). Estas alterações ósseas são relativamente raras, com incidência da ordem de 2,3-4,7 por 10.000 nascimentos (Sharoni et al., 1993) e morte perinatal observada em aproximadamente 1% dos afetados (Orion et al., 1998).

Embora a causa genética das condrodisplasias tenha sido reconhecida há décadas, a base molecular somente recentemente começou a emergir, com muitas passando a ter os locos gênicos identificados. As displasias esqueléticas decorrem de mutações em genes que são essenciais para o crescimento e desenvolvimento ósseo, afetando de forma adversa a ossificação endocondral, processo biológico responsável pelo desenvolvimento e crescimento linear do esqueleto. As displasias ósseas apresentam heterogeneidade genética. São causadas por mutações em genes individuais, a maioria com herança autossômica recessiva, embora alguns tipos sejam transmitidos com padrão autossômico dominante ou

ligado ao X. Vários genes foram mapeados em diversas regiões cromossômicas e alguns deles já foram clonados. O número de locos identificados até agora é muito menor que o anteriormente previsto a partir do número de fenótipos clínicos reconhecidos, mas a vasta maioria dos pacientes apresenta alterações em menos de 10 locos (Horton, 1995).

Dentre as condrodisplasias encontram-se as displasias ósseas esclerosantes, caracterizadas por vários graus de aumento de densidade óssea e modelagem óssea anormal. Estas diferem no curso clínico, prognóstico e padrão de herança, e, na maioria das vezes, apresentam alterações radiográficas características, orientando o diagnóstico.

Neste trabalho, foi estudada uma família originária de São José do Egito (PE), com ramificações em Patos (PB), que apresenta uma forma de displasia esquelética esclerosante que parece ser uma variante clínica da hiperostose cortical generalizada ou uma entidade nosológica nova. Os objetivos do projeto foram os seguintes:

1. Obtenção de informações genealógicas para a construção de heredograma da família e determinação do padrão de herança;
2. Exame clínico-radiológico dos afetados;
3. Exames laboratoriais, envolvendo dosagens de cálcio, fósforo e fosfatase alcalina;
4. Realização do aconselhamento genético pertinente, após identificação dos casais em risco.

III. REVISÃO DA LITERATURA

III.1. DISPLASIAS ESQUELÉTICAS COM AUMENTO DE DENSIDADE ÓSSEA

As displasias ósseas afetam o crescimento e desenvolvimento do esqueleto. Entre elas encontram-se as displasias ósseas esclerosantes, grupo bastante amplo e heterogêneo, caracterizado por vários graus de aumento de densidade óssea e modelagem óssea anormal. Este grupo de displasias reúne mais de 25 entidades, algumas delas com diferentes subtipos (Van Hul et al., 2001). O diagnóstico e a diferenciação dessas doenças são baseados principalmente em critérios clínicos e radiológicos. Nem todos os casos permitem um diagnóstico preciso. Portanto, o conhecimento de aspectos genéticos e moleculares, além de mecanismos patológicos pode ser bastante útil para a elucidação do diagnóstico.

Os aspectos genético-moleculares das displasias esclerosantes têm sido pouco estudados, sobretudo pelo fato de que muitas dessas doenças são muito raras e freqüentemente letais em idade precoce ou, ao contrário, são assintomáticas num grande percentual de casos. Até 1995, somente um único gene deste grupo de doenças havia sido reconhecido. Entretanto, nos últimos anos, vários genes foram identificados. Segundo Van Hul et al. (2001), 13 genes formam a base etiológica das displasias esqueléticas esclerosantes, com 9 desses já tendo sido identificados. A utilização na prática médica deste conhecimento poderá ser estabelecida quando for identificado o gene causador de determinada displasia óssea e sejam realizadas as análises de mutação nesses genes.

Entretanto, fatores complicadores, tais como a heterogeneidade genética, onde mais de um gene pode causar uma mesma condição clínica, podem tornar mais difícil a tarefa de confirmação molecular de determinado diagnóstico.

O estudo radiológico é dotado de grande importância para o esclarecimento diagnóstico. As alterações radiográficas nas displasias ósseas esclerosantes são usualmente relacionadas com a idade. É importante que seja feita a radiografia de todo o esqueleto inicialmente. Uma das características radiológicas em determinadas displasias ósseas esclerosantes é a hiperostose, aumento da densidade e largura ósseas. As doenças de Van Buchem, Paget juvenil e esclerosteose são exemplos de displasias ósseas que se acompanham de hiperostose (Beighton et al., 1976; Iancu et al., 1978; Cook et al., 1989). Uma correta avaliação radiológica ajuda na definição diagnóstica de uma série destas entidades clínicas, sendo preponderante o estudo completo do esqueleto para os pacientes displásicos. Com referência ao curso destas condições, ocorre uma grande variação de evolução.

Não existe até o momento nenhum tratamento medicamentoso específico para este grupo de doenças. Dependendo do tipo de displasia esclerosante, calcitonina (Blanco et al., 1977) e bifosfonatos (Singer et al., 1994; Cassinelli et al., 1992; Spindler et al., 1992) podem ser utilizados para o tratamento das complicações, estabelecendo alguma melhora. A intervenção cirúrgica tem importante papel no tratamento dos pacientes com displasia óssea esclerosante, dirigido à área acometida ou mesmo para alívio de suas complicações. Craniotomia para redução da pressão intracraniana (van Buchem, 1971; Dixon et al., 1982; Cook et al., 1989), correção de prognatismo (Schendel, 1988) ou tratamento de deformidades são algumas das cirurgias utilizadas. No tocante ao prognóstico deste grupo

de doenças, ocorre grande diversidade de comportamento. Algumas são potencialmente letais, como a esclerosteose e a disosteoesclerose. Outras causam apenas problemas clínicos menores, como na doença de Pyle e na forma dominante da osteopetrose. Em outros casos doença é clinicamente silenciosa, como na osteopoiquiose (Beighton e Cremin, 1980).

III.2. ASPECTOS HISTÓRICOS

A história recente das displasias ósseas esclerosantes iniciou-se na Alemanha em 1904, quando Albers-Schönberg (Beighton e Cremin, 1980) publicou a “radiografia de doença óssea rara” de um homem jovem com aumento da densidade do esqueleto. A partir de então relatos esporádicos foram publicados e os termos “osteopetrose” e “ossos petrificados” passaram a ser de uso geral. As displasias ósseas esclerosantes foram discutidas em 1951 por Fairbank em seu *Atlas of General Affections of the Skeleton* e revisadas por Rubin em 1964 no *Dynamic Classification of Bone Dysplasias* (Beighton e Cremin, 1980). Um avanço significativo foi estabelecido por Gorlin et al (1969) que fizeram uma análise crítica dos aspectos genéticos das displasias craniotubulares e das hiperostoses. Logo em seguida, um grupo de especialistas encontrou-se em Paris sob o patrocínio da Sociedade Européia de Radiologistas Pediátricos e formulou a nomenclatura das doenças constitucionais do osso (Maroteaux, 1970). As displasias ósseas esclerosantes foram listadas sob a designação de “anormalidades da densidade, estrutura cortical diafisária, modelamento metafisário ou ambos”. A nomenclatura internacional das doenças constitucionais foi a partir de então atualizada em várias ocasiões, sendo a última ocorrida em 2002 (Hall, 2002).

III.3. CLASSIFICAÇÃO DAS DISPLASIAS ESQUELÉTICAS COM AUMENTO DE DENSIDADE ÓSSEA

A nomenclatura internacional das doenças constitucionais dos ossos foi introduzida em 1969 através do *The International Working Group on Bone Dysplasias*, sendo revisada em 1977, 1984, 1992, 1998 e recentemente em 2002. Quando da revisão de 1984, a nomenclatura incluía displasias ósseas, malformações ósseas (disostoses), osteólises e alterações ósseas secundárias a distúrbios metabólicos sistêmicos. Usava mais a época de apresentação do que a topografia como base de classificação (*International Nomenclature of Constitutional Diseases of Bone, 1984*). Na revisão de 1992, a classificação foi reordenada para critérios radiodiagnósticos e morfológicos, agrupando distúrbios morfológicamente similares dentro de “famílias” de doenças baseadas em presumíveis similaridades em patogênese (Spranger, 1992). Na revisão de 1998, as famílias das doenças foram reorganizadas baseando-se em informações etiológicas e de patogênese recentes no que concerne a defeitos genéticos/protéicos (*International Working Group on Constitutional Diseases of Bone, 1998*). As doenças foram agrupadas em famílias distintas, nas quais as doenças constituintes de cada grupo tinham mutações em um mesmo gene. Enquanto que nos critérios de classificação estabelecidos em 1998 existia uma combinação de fatores morfológicos e moleculares, na atualização de 2002 definiu-se pela elaboração de duas classificações paralelas, mas que se interagem, envolvendo ao mesmo tempo critérios clínicos e critérios moleculares (Hall, 2002). Quanto ao grupo de displasias com aumento de densidade óssea, em decorrência do grande número de doenças aí classificadas,

foi subdividido em três famílias: com aumento de densidade sem modificação da forma óssea, com aumento da densidade óssea e envolvimento diafisário, e com aumento de densidade óssea e envolvimento metafisário (Tabela 1).

As principais displasias esqueléticas com aumento de densidade óssea são descritas na Tabela 1, com informações sobre características clínicas, padrões de herança, mapeamento/clonagem dos genes envolvidos e produtos protéicos (quando identificados).

Considerando que o quadro clínico-radiológico apresentado por nossos pacientes aparentemente não se enquadra no diagnóstico de apenas uma das displasias esqueléticas com aumento de densidade óssea, mas superpõe-se nos quadros nosológicos de pelo menos três dessas entidades, tais doenças – hiperostose cortical generalizada (doença de van Buchem), doença de Paget juvenil e esclerosteose – serão revisadas aqui. Estes tipos de displasias esqueléticas apresentam, como veremos a seguir, várias características em comum.

Tabela 1- Principais Displasias Esqueléticas com Aumento de Densidade Óssea

| Osteocondrodisplasias | Principais características clínicas | Padrão de Herança | OMIM (síndrome) | Localização Cromossômica | Gene | Produto Gênico | OMIM (gene/proteína) |
|---|--|-------------------|-----------------|--------------------------|--------|---------------------------|----------------------|
| Disosteoesclerose | Crânio deformado, fragilidade óssea. | AR | 224300 | | | | |
| Displasia óculo-dento-óssea | Microftalmia, dentes malformados ossos longos largos. | AR | 257850 | | | | |
| | Microcefalia, microftalmia, dentes malformados. | AD | 164200 | 6q22-23 | | | |
| Displasia trico-dento-óssea | Hipoplasia do esmalte dentário, pêlos encardados. | AD | 190320 | 17q21 | DLX3 | Proteína menor distal 4 | |
| Doença de Paget Juvenil | Macrocefalia, extremidades arqueadas. | AR | 239000 | | | | |
| Doença de Pyle | Prognatismo, geno valgo. | AR | 265900 | | | | |
| Doença de van Buchem | Cefaléia, cegueira, surdez. | AR | 239100 | 17q12-q21 | | | |
| Melorreosteose | Esclerose assimétrica em membros inferiores. | SP | 155950 | | | | |
| Osteoesclerose, tipo Stanescu | Crânio pequeno, exoftalmia. | AD | 122900 | | | | |
| Osteopatia estriada com esclerose cranial | Face desfigurada, surdez. | AD/XLD? | 166500 | | | | |
| Osteopetroses | | | | | | | |
| Forma infantil | Macrocefalia, cegueira, surdez, anemia. | AR | 259700 | 16q13 | TC1RG1 | Proteína vacuolar | 604592 |
| Com displasia infantil neuroaxonal | Distrofia neuroaxonal, atrofia cerebelar. | AR? | 600329 | | | | |
| Retardada tipo I | Fragilidade óssea, abcesso dentário, anemia. | AD | 166600 | 1q21 | | | |
| Retardada tipo II | Fragilidade óssea, abcesso dentário, anemia. | AD | 166600 | 16p13.3 | CLCN7 | Bomba do canal de cloreto | 602727 |

| Osteocondrodysplasias | Princípios características clínicas | Padrão de Herança | OMIM (síndrome) | Localização Cromossômica | Gene | Produto Gênico | OMIM gene/proteína |
|--|--|-------------------|-----------------|--------------------------|--------|---|--------------------|
| Intermediária | Prognatismo, gencasso dentário e anemia. | AR | 259710 | | | | |
| Com displasia ectodermal e defeito imune | Linfedema, displasia ectodermal anidrófica. | XL | 300301 | Xq28 | IKBKKG | Sinal NF-kB | |
| Osteopoiquia | Dermatofibrose e fibrose muscular. | AD | 166700 | | | | |
| Picnodisostose | Fragilidade óssea, deformidades ósseas. | AR | 265800 | 1q21 | CTSK | Catepsina K | 601105 |
| Sclerosteose | Sindactilia, mandíbula quadrada. | AR | 269500 | 17q12-q21 | SOST | Esclerostina | |
| Síndrome de Camurati-Engelmann | Dor e edema nos membros inferiores. | AD | 131300 | 19q13.1-13.3 | TGFb1 | Fator transformante de crescimento beta 1 | |
| Síndrome de Kenny-Caffey tipo I | Fechamento retardado de fontanela, tontura, tetania. | AR | 244460 | 1q42-q43 | | | |
| tipo II | Fechamento retardado de fontanela, miopia. | AD | 127000 | | | | |

AD: herança autossômica dominante; AR: herança autossômica recessiva; XL: ligada ao X ; XLD: ligada ao X dominante ; SP: esporádica

Adaptado de Hall CM, 2002

III.4. HIPEROSTOSE CORTICAL GENERALIZADA

A hiperostose cortical generalizada, também chamada doença de Van Buchem, é um dos principais tipos de displasia esquelética esclerosantes, sendo de herança autossômica recessiva. Foi primeiramente descrita por Van Buchem et al, em 1955, que relataram os casos de dois gêmeos, um menino e uma menina, com quadro peculiar de doença sistêmica do esqueleto em que se observavam crescimento aumentado e esclerose do crânio e das diáfises dos ossos longos. Subseqüentemente foram descritos dados adicionais destes dois pacientes e de mais cinco outros com características semelhantes (Van Buchem et al., 1962). Anos depois, Fosmoe et al. (1968) descreveram um caso esporádico, empregando o epônimo “doença de Van Buchem”. A prevalência da hiperostose cortical generalizada é muito baixa, com menos de 30 casos descritos (Van Hul et al, 1998), sendo a maioria de origem holandesa (Van Buchem et al., 1955; Van Buchem et al, 1962; Van Buchem, 1971) e alguns casos isolados (Eastman and Bixler, 1977; Dixon et al., 1982; Lopez et al., 1985; Miguez et al., 1986; Frynz e Vandenbergue, 1988; Cook et al., 1989; Bettini et al., 1991).

Em estudos genômicos, marcadores microsátélites polimórficos mostraram a ligação do marcador D17S1299 na região cromossômica 17q12-q21 em onze pacientes com doença de van Buchem (Van Hul et al., 1998). Antes porem, análise de marcadores a partir de região de interesse no cromossomo 17-q delineou a região candidata de menos de 1cM entre os marcadores D17S1787 e D17S934 (Balemans et al.,1997). Foi ainda evidenciada a não recombinação com o marcador microsátélite intragênico do gene do receptor alfa-1 do hormônio da tiróide (TRHA1), sugerindo que o gene do THRA1, que também mapeia na região cromossômica 17q12-q21, poderia estar envolvido na etiologia e patogenia da doença de Van Buchem (Balemans et al., 1997; Van Hul et al, 1998). Staehling-Hampton

et al. (2002) analisaram 15 indivíduos com a doença de Van Buchem e descreveram uma deleção cromossômica de 52-kb, incluindo o loco D17S1789, na região cromossômica 17q12-q21, que é 100% concordante com a doença de Van Buchem. Embora a deleção não pareça interromper qualquer região codificante, encontra-se vizinha ao gene MEOXI no lado proximal e ao gene SOST no lado distal. O gene MEOXI tem importante papel no desenvolvimento do esqueleto axial, enquanto o gene SOST é determinante da esclerosteose, doença que compartilha muitos fatores da doença de Van Buchem, portanto levantando a possibilidade de que a hiperostose cortical generalizada resulte de uma quebra de regulação de um ou ambos os genes (Stachling-Hampton et al., 2002).

A principal característica clínica dessa doença é a hiperostose endosteal de crânio, mandíbula, clavículas, costelas e diáfises dos ossos longos (Van Buchem et al., 1962; Dixon et al., 1982; Lopez et al., 1985; Miguez et al., 1986; Frynz e Vandenbergue, 1988; Cook et al., 1989; Bettini et al., 1991; Van Hul et al, 1998), portanto classificada como hiperostose craniotubular (Beighton, 1988). Observa-se uma notável característica na face, com vultuoso alargamento da mandíbula que pode torná-la grosseira (Van Buchem et al., 1962; Van Hul et al, 1998), sugerindo quadro de acromegalia. Entretanto, mãos, pés e língua não se encontram alargados. A característica dessa displasia esquelética esclerosante é de aumento de densidade óssea associada com modificação no contorno ósseo. Muitos osteofitos subperiostais podem ser formados nos ossos acometidos. Em muitos casos, as anormalidades ósseas são simétricas e progressivas, iniciando-se já na primeira década de vida. Os ossos afetados não são dolorosos à pressão e, surpreendentemente, é rara a presença de fraturas. A paralisia dos nervos cranianos (5º, 7º, 8º e 10º nervos cranianos), dor neuropática, perda auditiva neuro-sensorial e problemas visuais, às vezes levando à cegueira, são alterações encontradas em alguns afetados. Essas ocorrem provavelmente

pelo aumento gradual do espessamento da base do crânio através do osso hiperostótico, com estreitamento do forâmen dos nervos cranianos (Van Buchem et al., 1962; Fosmoe et al., 1968; Van Buchem, 1971). Ainda pode estar presente aumento da pressão intracraniana (Van Buchem et al., 1955). A inteligência é normal e a saúde geral é boa, e não há fragilidade óssea predispondo a fraturas.

Os achados laboratoriais demonstram elevação de fosfatase alcalina sérica, com fosfato inorgânico, cálcio sérico, magnésio e fosfatase ácida inalterados (Van Buchem et al., 1962; Beighton e Cremin, 1980; Dixon et al., 1982; Frynz e Vandenbergue, 1988; Cook et al., 1989; Bettini et al., 1991). Os demais exames hematológicos e bioquímicos encontram-se usualmente normais.

III.5. DOENÇA DE PAGET JUVENIL

A doença de Paget clássica é uma doença crônica, de herança autossômica dominante, caracterizada por aumento de destruição e formação ósseas, com o novo osso formado apresentando estrutura anormal. A doença de Paget é a mais comum das displasias ósseas esclerosantes, tendo como característica ser doença de remodelação de áreas isoladas do esqueleto. A descrição clássica foi feita por James Paget em 1876 quando da publicação dos primeiros seis casos de uma doença de remodelação óssea (Altman, 1992). É doença tipicamente encontrada em pessoas idosas, sendo incomum diagnóstico antes dos 40 anos de idade. Esta doença tem muitas outras manifestações tais como aumento de fraturas, surdez, complicações neurológicas e risco aumentado para osteosarcomas (Hamdy, 1995).

A doença de Paget juvenil, também chamada de “hyperostosis corticalis deformans juvenilis”, hiperfosfatase idiopática crônica, osteoectasia familiar, hiperfosfatase familiar ou hiperfosfatase congênita, é uma rara doença óssea metabólica de herança autossômica recessiva, que se apresenta normalmente durante os dois primeiros anos de vida, tendo como principais características deformidades esqueléticas generalizadas (Golob et al., 1996). A primeira descrição desta doença foi feita por Bakwin e Eiger (1956), seguido por Choremis et al. (1958). Eles descreveram como sendo uma rara doença esquelética da infância e adolescência com elevação pronunciada dos níveis de fosfatase alcalina sérica. Aproximadamente 40 casos dessa doença foram publicados em todo o mundo (Golob et al., 1996; Whyte et al., 2002).

A base molecular da doença de Paget juvenil não é completamente conhecida. A deficiência da osteoprotegerina pode explicar essa doença, uma vez que a osteoprotegerina suprime a renovação óssea através de ação nos receptores para os fatores de diferenciação do osteoclasto, denominado RANK (Hughes et al., 2000). Estudo analisando o gene codificador da osteoprotegerina (TNFRSF11B), mostrou deleção homozigótica com pontos idênticos de quebra na região cromossômica 8q24.2 em dois pacientes pagéticos juvenis (Whyte et al., 2002). Embora mutações em pelo menos cinco diferentes cromossomos venham sendo ligadas à doença de Paget no adulto (Fotino M et al., 1977; Cody et al., 1997; Haslan et al., 1998; Hughes et al., 2000; Hocking et al., 2001; Laurin et al., 2001; Good et al., 2002), a região cromossômica 8q24.2 não foi identificada em nenhum dos estudos relacionados a estes pacientes (Whyte et al., 2002). Estudos moleculares, portanto, distinguem a doença de Paget juvenil da doença de Paget no adulto. Estudos têm sugerido que a doença de Paget no adulto poderia ser causada por infecções virais vagarosas (Singer, 1980). Inclusões citoplasmáticas e nucleares dos pacientes pagéticos têm sido observadas,

assemelhando-se à estrutura dos paramixovírus (Mills and Singer, 1976), do vírus do sarampo (Reddy et al., 1995; Reddy et al., 1996) e do vírus sincicial respiratório (Mills et al., 1984; Mills et al., 1994). Estudos de microscopia eletrônica têm revelado ausência de inclusões citoplasmáticas ou nucleares em pagéticos juvenis, com Whyte et al. (1996) demonstrando que os monócitos circulantes estavam livres de transcritos virais que vem sendo associados com a doença de Paget do adulto.

Na doença de Paget juvenil o rápido *turnover* ósseo é a marca registrada. Ossos entrelaçados podem estar presentes no córtex dos ossos longos, na pélvis, vértebras e costelas, podendo apresentar-se estreitos ou alargados por toda a extensão em decorrência do remodelamento endosteal acelerado (Golob et al., 1996). As conseqüências clínicas do alto grau de remodelamento ósseo são extremidades arqueadas, dolorosas e facilmente susceptíveis a fraturas. Pacientes apresentam baixa estatura (Fanconi et al., 1964; Thompson et al., 1969; Whyte et al., 2002) e alargamento do crânio (Choremis et al., 1958; Fanconi et al., 1964; Thompson et al., 1969; Whyte et al., 2002), que pode levar a deficiências dos nervos cranianos. Cifose, escoliose e deformidade na parede torácica são quadros possivelmente presentes. Podem ocorrer ainda fraqueza muscular e episódios de edema doloroso nas pernas, com possível redução na capacidade de deambular (Fanconi et al., 1964; Thompson et al., 1969; Blanco et al., 1977; Whyte et al., 2002). Alguns pacientes apresentaram quadro de degeneração retiniana (Iancu et al., 1978) ou surdez (Thompson et al., 1969; Iancu et al., 1978; Singer et al., 1994; Whyte et al., 2002). Golob et al. (1996) relataram alta freqüência de falha cardíaca nos pacientes com Paget juvenil (Golob et al., 1996).

As anormalidades radiográficas nos pacientes com doença de Paget juvenil são numerosas. Os pacientes podem apresentar uma ou mais das seguintes características:

espessamento do crânio, cifo-escoliose, platispondilia, corpos vertebrais bicôncavos, espaços disciais alargados, vértebras poróticas, coxa vara, falanges e metacarpos espessados, ossos corticais espessos ou finos, cavidade medular anormal (estreita ou dilatada), bem como ossos radioluzentes e entrelaçados. Os ossos longos podem estar encurvados, espessos e cilíndricos, ou mesmo com trabéculas transversais (Iancu et al., 1978). Podem ser evidenciadas fraturas não traumáticas (Golob et al., 1996).

No tocante à avaliação laboratorial, as alterações estão relacionadas na sua maioria com ao aumento do *turnover* metabólico do osso afetado. A atividade metabólica pode ser detectada pela fosfatase alcalina sérica. A fosfatase alcalina na maioria dos pacientes encontra-se bastante elevada (Choremis et al., 1958; Fanconi et al., 1964; Thompson et al., 1969; Blanco et al., 1977; Iancu et al., 1978; Spindler et al., 1992; Singer et al., 1994; Golob et al., 1996; Whyte et al., 2002). Podem ser encontradas elevações de fosfatase ácida e leucina aminopeptidase. O aumento da hidroxiprolina sanguínea e urinária e hiperuricemia (Thompson et al., 1969), bem como da osteocalcina e atividade piridinolina/deoxipiridinolina também já foram demonstradas (Golob et al., 1996). Níveis de cálcio e fósforo plasmáticos, bem como avaliação hematológica encontram-se normais nos indivíduos pagéticos de uma forma geral.

A doença de Paget no adulto e a doença de Paget juvenil têm várias manifestações em comum, mas se distinguem através das diferenças na idade de apresentação e na distribuição esquelética. No adulto é doença com herança autossômica dominante, raramente inicia-se antes dos 40 anos de idade, além de apresentar acometimento ósseo assimétrico, focal regional e espalhado. Por outro lado, nos pacientes pagéticos juvenis a herança é autossômica recessiva, iniciam o quadro nos dois primeiros anos de vida, sendo o comprometimento ósseo simétrico e generalizado (Spindler et al., 1992).

III.6. ESCLEROSTEOSE

Esclerosteose é uma doença esquelética pouco freqüente e potencialmente letal, de herança autossômica recessiva, caracterizada por crescimento ósseo exacerbado, levando a quadro de distorção facial, compressão dos nervos cranianos e progressiva elevação da pressão intracraniana (Beighton et al., 1977). A esclerosteose, displasia óssea esclerosante, foi primeiramente reconhecida como entidade distinta por Truswell (1958) ao descrever duas meninas apresentando “osteopetrose associada a sindactilia”. Hausen (1967) aplicou a esta doença o termo esclerosteose. Mais de 60 casos de esclerosteose foram documentados em todo o mundo (Brunkow et al., 2001), sendo a vasta maioria presente em população africana (Beighton, Cremim and Hamersma, 1976; Beighton et al., 1977; Beighton et al., 1984; Beighton 1988).

Através de estudo genômico, Van Hull et al. (1998) mapearam o gene responsável pela doença de Van Buchem na região cromossômica 17q12-q21. Foi sugerida por Beighton et al. (1984) hipótese na qual esclerosteose e doença de Van Buchem poderiam ser causadas por mutações em um mesmo gene. Balemans et al. (1999) testaram esta hipótese e observaram que a esclerosteose e doença de van Buchem compartilhavam da região cromossômica 17q12-q21. Em seguida o gene da esclerosteose, denominado gene SOST, foi identificado (Balemans et al., 2001; Brunkow et al., 2001). A possibilidade levantada de que a esclerosteose e a doença de Van Buchem pudessem compartilhar mutações na mesma região cromossômica foi excluída após a observação de que a mutação do gene SOST

encontrada nos pacientes com esclerosteose não foi detectada nos pacientes portadores da doença de van Buchem (Brunkow et al., 2001). Em 2002, Staehling-Hampton et al. estudaram 15 pacientes com doença de Van Buchem e encontraram uma deleção de 52-kb localizada entre as regiões D17S2250 e D17S2253 e circundando a região D17S1789, que é 100% concordante com esta doença. Esta região flanqueia os genes SOST, que é determinante da esclerosteose, e MEOXI, conhecido por ser importante para o desenvolvimento do esqueleto axial. Este achado levanta a possibilidade de que doença de Van Buchem e a esclerosteose poderiam ser desencadeadas por quebra de regulação da expressão de um ou mesmo de ambos os genes.

Os portadores de esclerosteose podem ser reconhecidos ao nascimento pela presença de sindactilia, usualmente nos segundo e terceiro dedos, quadro presente na maioria dos pacientes (Beighton et al., 1976; Beighton et al., 1977; Stein et al., 1983; Beighton 1988) Este quadro pode vir acompanhado de displasia nas unhas e desvio das falanges terminais. Quadro de paralisia do nervo facial também pode ser evidente ao nascimento ou mesmo pode ocorrer de forma episódica durante a infância. Paresia ou paralisia facial unilateral ou bilateral freqüentemente torna-se permanente ao final da infância. A deterioração da mobilidade nos ossículos do ouvido médio pode desencadear quadro de surdez, sendo essa freqüentemente aparente ao se iniciar a educação escolar. Ao se iniciar a vida adulta, os nervos ópticos podem ser comprimidos, com possível desenvolvimento de edema papilar decorrente do aumento da pressão intracraniana. No tocante às anormalidades esqueléticas, a partir dos cinco anos de idade já é possível se observar crescimento ósseo excessivo de forma generalizada, além de alargamento progressivo da mandíbula e da testa. Distorção facial é bem aparente aos 10 anos de idade, sendo esta exacerbada progressivamente até o final da terceira década de vida. Neste

estágio, a maioria dos afetados desenvolve proptose, não alinhamento dos dentes e hipoplasia médio-facial (Beighton, 1988). Anosmia, bem como atrofia do nervo óptico e estrabismo convergente são apresentações que também podem ser vistas nos afetados (Nager et al., 1983). Gigantismo pode ser evidente já na infância, com muitos homens afetados excedendo a altura de 198 cm e mulheres afetadas chegando a ter altura superior a 183 cm (Beighton et al., 1976). A saúde geral é boa e a capacidade intelectual é normal.

Os ossos dos pacientes portadores de esclerosteose não são frágeis, não existindo propensão para fraturas. Cefaléia é uma queixa muito comum no início da vida adulta e craniotomia é requerida para redução da pressão intracraniana em alguns afetados. Muitos pacientes evoluem nesta etapa de vida para quadro de morte súbita decorrente a compressão aguda da medula, sendo, portanto, esta condição potencialmente letal.

Beighton et al. (1976), Nager et al. (1983) e Beighton (1988) revisaram aspectos radiológicos de forma detalhada, auxiliando na definição diagnóstica dos pacientes portadores de esclerosteose. Do ponto de vista radiológico, esclerose craniana pode ser evidente na infância, com as modificações usualmente bem estabelecidas aos 5 anos de idade. Na idade adulta, o crânio é alargado e uniformemente esclerótico. A base do crânio se torna muito densa e o forâmen pode ser obliterado. A sela túrsica pode ser expandida. A mandíbula normalmente é densa e compacta, com distorção assimétrica e maloclusão dentária. Na coluna, a lâmina final vertebral e os pedículos são escleróticos, no entanto não há alteração nos contornos ósseos. As clavículas e costelas são densas e alargadas, no entanto a escápula e pélvis são escleróticas, mas não alargadas. Os ossos longos são densos, com hiperostose cortical, além de moderada alteração nos contornos externos. Todos os ossos tubulares são envolvidos no processo. A sindactilia varia desde a completa união óssea entre os dedos acometidos até uma simples sindactilia cutânea. Desvio radial das

falanges terminais pode ser evidente do ponto de vista radiológico. Os dedos dos pés não apresentam sindactilia.

No tocante à avaliação laboratorial, a anormalidade mais significativa na esclerosteose é a elevação pronunciada dos níveis de fosfatase alcalina sérica. Outros parâmetros bioquímicos, tais como cálcio, fósforo e fosfatase ácida se encontram dentro dos níveis de normalidade. A avaliação hematológica é também normal nestes pacientes.

III.7. ACONSELHAMENTO GENÉTICO

O aconselhamento genético é o processo que fornece a indivíduos e famílias informações quanto à natureza, hereditariedade e implicações de doenças genéticas e ajuda-os a tomar decisões médicas e pessoais.

As doenças de Van Buchem, de Paget juvenil e esclerosteose têm padrão de herança autossômica recessiva (Van Buchem et al, 1955; Golob et al.,1996; Beighton et al.,1977). Os pais dos indivíduos portadores de doença com padrão autossômico recessivo são obrigatoriamente heterozigotos, carreadores do gene mutante (Beighton et al., 1977). Os irmãos dos indivíduos afetados têm 25% de chance de também serem afetados, enquanto que entre os irmãos clinicamente normais existe chance de 66,66% para que sejam também heterozigotos. No mesmo caminho, outros membros da família também podem ter esse gene. A identificação das pessoas heterozigóticas clinicamente normais pode ser de grande significância prática no tocante ao controle e eventual erradicação dessas doenças (Beighton et al., 1976). Em decorrência da raridade dessa doença, a chance de ocorrência de casais heterozigotos não-consangüíneos é extremamente baixa. O risco maior, portanto, encontra-se nos casamentos consangüíneos.

III.8. PROGNÓSTICO E TRATAMENTO

Desde que não existe no momento tratamento definitivo para normalizar o crescimento ósseo nas displasias esqueléticas, o manuseio é dirigido para prevenir ou corrigir as deformidades esqueléticas, tratar as complicações não esqueléticas, realizar o aconselhamento genético e ajudar pacientes e famílias com suporte psicológico, quando necessário. Bons hábitos dietéticos para evitar obesidade em adultos, evitar atividades que possam vir a causar traumas ou estresse nas articulações, cuidados com os dentes, estímulo a participação em grupos de suporte, dentre outras recomendações, devem ser praticadas.

No tocante ao tratamento da hiperostose cortical generalizada, não existe qualquer abordagem específica. A craniotomia é reservada para casos de aumento da pressão intracraniana e a descompressão do canal óptico é destinada aos pacientes com a visão ameaçada (Van Buchem, 1971; Dixon et al., 1982; Cook et al., 1989). A cirurgia plástica da mandíbula é procedimento que pode ser realizado (Schendel, 1988). Esta doença se acompanha de relativamente bom prognóstico. Alguns pacientes apresentaram sobrevivência de mais de 50 anos após o tratamento para descompressão intracraniana (Dixon et al., 1982). A falha na indicação apropriada para o tratamento cirúrgico pode resultar em cegueira ou mesmo demência em alguns pacientes (Dixon et al., 1982).

A doença de Paget juvenil também não possui tratamento definitivo. Diferentes tipos de tratamento têm sido utilizados para tentar controlar a doença, algumas de forma empírica, incluindo prednisona, ácido acetilsalicílico e vitamina D (Spindler et al., 1992). Drogas que bloqueiam a reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos, tais como a calcitonina e os bifosfonatos (etidronato e pamidronato) vem sendo efetivamente utilizadas.

A calcitonina ao ser utilizada, reduziu a progressão da doença, com isso permitindo formação óssea adequada e melhora na qualidade de vida (Blanco et al., 1977; Whalen et al., 1977). Entretanto, Golob et al. (1996) observaram que não houve correção dos parâmetros de remodelação óssea, bem como mudança na aparência das radiografias e no mapeamento ósseo após 6 meses de tratamento com calcitonina. Outras drogas, tais como etidronato (Singer et al., 1994) ou pamidronato (Cassinelli et al., 1992; Spindler et al., 1992), vem sendo utilizadas no tratamento dos indivíduos pagéticos juvenis. O uso do etidronato foi associado com redução temporária dos parâmetros bioquímicos de atividade da doença (fosfatase alcalina sérica, relação hidroxiprolina/creatinina e osteocalcina) (Singer et al., 1994). Em estudo conduzido por Spindler et al. em 1992, analisados pacientes pagéticos juvenis não responsivos ao etidronato do ponto de vista clínico laboratorial, o uso do pamidronato por via oral induziu a importante queda nos níveis de fosfatase alcalina sérica e hidroxiprolina urinária, bem como evidente melhora no quadro de dor. O prognóstico para a doença pode ser muito pobre em pacientes severamente afetados, a menos que estes possam ser tratados com drogas que bloqueiam a reabsorção esquelética mediada pelos osteoclastos.

No caso da esclerosteose, a terapêutica é limitada a descompressão cirúrgica dos nervos cranianos aprisionados, craniotomia para alívio do aumento da pressão intracraniana, cirurgia cosmética para a sindactilia e provisão de auxílio à audição (Beighton, Durr and Hamersma, 1976; Beighton, 1988). Craniotomia profilática no início da idade adulta é necessária em muitos afetados e descompressão dos sétimo e oitavo nervos cranianos fornecem resultados inconsistentes (Beighton, 1988). Procedimento cirúrgico para correção do prognatismo, tarsorrafia, correção de proptose via descompressão e tratamento ortodôntico de não alinhamento dentário são procedimentos que podem ser utilizados. Muitos pacientes evoluem no início da idade adulta para quadro

de morte súbita por compressão aguda da medula, sendo esta condição potencialmente letal.

A morte na esclerosteose é frequentemente precedida de complicações dolorosas.

III.9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Altman, R.D. (1992). Paget's disease of bone. In: Disorders of bone and mineral metabolism (Coe, F.L., Favus, M.J., eds.). Reaven Press, New York, pp. 1027-1059.
- Bakwin, H. and Eiger, M.S. (1956). Fragile bones and macrocranium. *J. Pediat.* 49: 558-564.
- Balemans, W., Van Den Ende, J., Paes-Alves, A.F., Dikkers, F.G. and Willems, P.J., Vanhoenacker, F., de Almeida-Melo, N., Alves, C.F., Stratakis, C.A., Hills, S.C. and Van Hul, W. (1999). Localization of the gene for sclerosteosis to the van Buchem disease-gene region on chromosome 17q12-q21. *Am. J. Hum. Gene.* 64: 1661-1669.
- Balemans, W., Ebeling, M., Patel, N., Van Hul, E., Olson, P., Dioszergi, M., Lacza, C., Wuyts, W., Van Den Ende, J., Willens, P., Paes-Alves, A.E., Hill, S., Bueno, M., Ramos, F.J., Tacconi, P., Dikkers, F.G., Stratakis, C., Lindpaintner, K., Vickery, B., Foerzler, D. and Van Hul, W. (2001). Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST). *Hum. Mol. Genet.* 10: 537-543.

- Balemans, W., Van Hul, W., Van Hul, E., Dikkers, F., Stokroos, R., Van Camp, G. and Willems, P.J. (1997). Localisation of the gen for Van Buchem disease to a candidate region of less than 1 cM on chromosome 17. (Abstract) *Am. J. Hum. Genet.* 61 (suppl): A12 only.
- Beighton, P., Cremin, B.J. and Hamersma, H. (1976). The radiology of sclerosteosis. *Brit. J Radiol.* 49: 934-939.
- Beighton, P., Durr, L. and Hamersma, H. (1976). The clinical features of sclerosteosis: a review of the manifestations in twenty-five affected individuals. *Ann. Intern. Med.* 84: 393-397.
- Beighton, P., Davidson, J., Durr, L. and Hamersma, H. (1977). Sclerosteosis – an autosomal recessive disorder. *Clin. Genet.* 11: 1-7.
- Beighton, P. and Cremin, B.J. (1980). History and Nomenclature. In: *Sclerosing Bone Dysplasias* (Beighton, P. and Cremin, B.J., eds). Springer-Verlag Berlin Heidelberg, New York, p. 42.
- Beighton, P. and Cremin, B.J. (1980). Endosteal Hyperostosis . In: *Sclerosing Bone Dysplasias* (Beighton, P. and Cremin, B.J., eds). Springer-Verlag Berlin Heidelberg, New York, pp. 101-104.
- Beighton, P., Barnard, A., Hamersma, H. and van der Wouden, A. (1984). The syndromic status of sclerosteosis and van Buchem disease. *Clin. Genet.* 25: 175-181.
- Beighton, P. (1988). Sclerosteosis. *J. Med. Genet.* 25: 200-203.
- Bettini, R., Sessa, V., Mingardi, R., Molinari, A., Anzani, P. and Vezzetti, V. (1991). Iperostosiendostale a trasmissione recessiva (malattia di Van Buchem). Segnalazione di un caso. *Recenti Prog. Med.* 82: 24-28.

- Blanco, O., Stivil, M., Mautalen, C. and Schajowicz, F. (1977). Familial idiopathic hyperphosphatasia: a study of two young siblings treated with porcine calcitonin. *J. Bone Joint Surg.* 59-B: 421-427.
- Brunkow, M.E., Gardner, J., Van Ness, J., Paeper, B., Kovacevich, B.R., Prohl, S., Skonier, J.E., Zhao, L., Sabo, P.J., Fu, Y.H., Alisch, R.S., Gillett, L., Colbert, T., Tacconi, P., Galas, D., Hamersma, H., Beighton, P. and Mulligan, J.T. (2001). Bone dysplasia sclerosteosis results from loss of the SOST gene product, a novel cystine knot-containing protein. *Am. J. Hum. Genet.* 68: 577-589.
- Cassinelli, H.R., Mautalen, C.A., Heirich, J.J., Miglietta, A. and Bergada, C. (1992). Familial idiopathic hyperphosphatasia (FIH): response to long term treatment with pamidronate (APD). *Bone Miner.* 19: 175-184.
- Choremis, C., Yannacos, D., Papadatos, C. and Baroutsou, E. (1958). Osteitis deformans (Paget's disease) in a 11 year old boy. *Helv. Paediat. Acta* 13: 185-188.
- Cody, J.D., Singer, F.R., Roodman, G.D., Otterund, B., Lewis, T.B. and Leppert, M. (1997). Genetik linkage of Paget disease of the bone to chromosome 18q. *Am. J. Hum. Genet.* 61: 1117-1122.
- Cook, J.V., Phelps, P.D. and Chandy, J. (1989). Van Buchem's disease with classical radiological features and appearances on cranial computed tomography. *Br. J. Radiol.* 62: 74-77.
- Dixon, J.M., Cull, R.E. and Gamble, P. (1982): Two cases of van Buchem's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 45: 913-918.
- Eastman, J.R. and Bixler, D. (1977). Generalized cortical hyperostosis (Van Buchem disease): nosologic considerations. *Radiology* 125(2):297-304.
- Fanconi, G., Moreira, G., Uehlinger, E. and Giedion, A. (1964). Osteochalasia desmaliis familiaris. Hyperostosis corticalis deformans juvenilis, chronic idiopathic

- hyperphosphatasia and macrocranium. *Helv. Paediat. Acta* 19: 279-295.
- Fosmoe, R.J., Holm, R.S. and Hildreth, R.C. (1968). Van Buchem's disease (Hyperostosis corticalis generalisata familiaris). A case report. *Radiology* 90: 771-774.
- Fotino, M., Haymovits, A. and Falk, C.T. (1977). Evidence for linkage between HLA and Paget's disease. *Transplant Proc.* 9:1867-1868.
- Fryns, J.P. and Van den Berghe, H. (1988). Facial paralysis at the age of 2 months as a first clinical sign of van Buchem disease (endosteal hyperostosis). *Eur. J. Pediatr.* 147: 99-100.
- Golob, D.S., McAlister, W.H., Mills, B.G., Fedde, K.N., Reinus, W.R., Teitelbaum, S.L., Beeki, S. and Whyte, M.P. (1996). Juvenile Paget disease: life-long features of a mildly affected young woman. *J. Bone Miner. Res.* 11:132-142.
- Good, D.A., Busfield, F., Fletcher, B.H., Duffy, D.L., Kesting, J.B., Andersen, J. and Shaw, J.T. (2002). Linkage of Paget disease of bone to a novel region on human chromosome 18q23. *Am. J. Hum. Genet.* 70(2):517-25.
- Gorlin, R.J., Spranger, J. and Kozalka, M.F. (1969). Genetic craniotubular bone dysplasias and hyperostosis. A critical analysis. *Birth Defects V* (4): 79.
- Hall, C.M. (2002). International nosology and classification of constitutional disorders of bone. *Am. J. Med. Genet.* 113:65-77.
- Hamdy, R.C. (1995). Clinical features and pharmacologic treatment of Paget disease. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 24: 421-436.
- Haslam, S.I., Van Hul, W., Morales-Piga, A., Balemans, W., San-Millan, J.L., Nakatsuka, K., Willems, P., Haites, N.E. and Ralston, S.H. (1998). Paget's disease of bone: evidence for a susceptibility locus on chromosome 18q and for genetic heterogeneity. *J. Bone Miner. Res.* 13(6):911-917.

- Hausen, H. (1967). Sklerosteose. In *Handbuch der Kinderheilkunde*. Vol. 6. (Opitz, H. and Schmid, F., eds). Springer-Verlag, Berlin, pp. 351-355.
- Hersh, J.P., Angle, B., Pietrantonio, M., Cook, V.D., Spinnato, J.A., Clark, A.L., Kurtzman, J.T., Bendon, R.W. and Gerassimides, A. (1998). Predictive Value of Fetal Ultrasonography in the Diagnosis of a Lethal Skeletal Dysplasia. *Southern Medical Journal*, 91: 1137-1142.
- Hocking, L.J., Herbert, C.A., Nicholls, R.K., Williams, F., Bennett, S.T., Cundy, T., Nicholson, G.C., Wuyts, W., Van Hul, W. and Ralston, S.H. (2001). Genomewide search in familial Paget disease of bone shows evidence of genetic heterogeneity with candidate loci on chromosomes 2q36, 10p13, and 5q35. *Am. J. Hum. Genet.* 69(5):1055-61.
- Horton, W.A. (1995). Molecular genetics of human chondrodysplasias. *Eur. J. Hum. Genet.* 3:357.
- Horton, W.A. (1996). Growth and growth disorders: molecular genetic basis of the human chondrodysplasias. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 25(3): 683-97.
- Hughes, A.E., Ralston, S.H., Marken, J., Bell, C., MacPherson, H., Wallace, R.G., van Hul, W., Whyte, M.P., Nakatsuka, K., Hovy, L. and Anderson, D.M. (2000): Mutations in TNFRSF11A, affecting the signal peptide of RANK, cause familial expansile osteolysis. *Nat. Genet.* 24(1):45-48.
- Iancu, T.C., Almagor, G., Friedman, E., Hardoff, R. and Front, D. (1978). Chronic familial hyperphosphatasemia. *Radiology* 129: 669-676.
- International Working Group on Constitutional Diseases of Bone (1998). International nomenclature and classification of the osteochondrodysplasias (1997). *Am. J. Med. Genet.* 79(5):376-382.

- International Nomenclature of Constitutional Diseases of Bone (1984). International Nomenclature of Constitutional Diseases of Bone. Revision, May, 1983. *Ann. Radiol.* 27:275-280.
- Laurin, N., Brown, J.P., Lemainque, A., Duchesne, A., Huot, D., Lacourciere, Y., Drapeau, G., Verreault, J., Raymond, V. and Morissette, J. (2001). Paget disease of bone: mapping of two loci at 5q35-qter and 5q31. *Am. J. Hum. Genet.* 69(3):528-43.
- Lopez, A.G., Pinero, M.L., Varo and F.M. (1985). Hyperostosis cortical generalizada (Van Buchem). *Ver. Clin. Esp.* 177: 293-294.
- Maroteaux, P. (1970). Nomenclature internationale des maladies osseuses constitutionnelles. *Ann Radiol (Paris)* 13: 455.
- Miguez, A.M., Esteban, B.M., Ramallo, V.G., Quinones, J.M., Hernandez, J.A., Lafuente, J. and Albarran, A.J. (1986). Silla turca vacia parcial em la enfermedad de van Buchem. *Med Clin (Barc)* 87: 719-721.
- Mills, B.G., Frausto, A. and Singer, F.R. (1994). Multinucleated cells formed in vitro from Paget's bone marrow express viral antigens. *Bone* 15: 443-448.
- Mills, B.G. and Singer, F.R. (1976). Nuclear inclusions in Paget's disease of bone. *Science* 194: 201-202.
- Mills, B.G., Singer, F.R., Weiner, L.P., Suffin, S.C., Stabile, E. and Holst, P. (1984). Evidence for both respiratory syncytial virus and measles virus antigens in the osteoclasts of patients with Paget's disease of bone. *Clin Orthop* 183: 303-311.
- Nager, G.T., Stein, S.A., Dorst, J.P., Holliday, M.J., Kennedy, D.W., Diehn, K.W. and Jabs, E.W. (1983). Sclerosteosis involving the temporal bone: clinical and radiologic aspects. *Am J Otolaryng* 4: 1-17.

- Orion, A., Keneth, G.P., and William, E.R. (1998). Tips in diagnosing fetal skeletal anomalies. In Utilizing Sonography in a General Obstetric Practice. Obstetrics and Gynecology Clinics 25:553-571.
- Reddy, S.V., Singer, F.R and Roodman, G.D. (1995). Bone marrow mononuclear cells from patients with Paget's disease contain measles virus nucleocapsid messenger ribonucleic acid that has mutations in a specific region of the sequence. J Clin Endocrinol Metab 80: 2108-2111.
- Reddy, S.V., Singer, F.R., Mallette, L. and Roodman, G.D. (1996). Detection of measles virus nucleocapsid transcripts in circulating blood cells from patients with Paget disease. J Bone Miner Res 11: 1602-1607.
- Schendel, S.A. (1988). Van Buchem disease: surgical treatment of the mandible. Ann Plast Surg 20: 462-467.
- Sharony, R., Browne, C., Lachman, R.S. and Rimoin, D.L. (1993). Prenatal diagnosis of the skeletal dysplasias. Am J Obstet Gynecol 169: 668-675.
- Singer, F. (1980). Paget's disease of bone: a slow virus infection? Calcif Tiss Int 31; 185-187.
- Singer, F., Siris, E., Shane, E., Dempster, D., Lindsay, R. and Parisien, M. (1994). Hereditary hyperphosphatasia: 20 year follow-up and response to disodium etidronate. J Bone Miner Res 9: 733-738.
- Spindler, A., Berman, A., Mautalen, C., Ubios, J. and Santini, A.E. (1992). Chronic idiopathic hyperphosphatasia: report of a case treated with pamidronate and a review of the literature. J Rheum 19: 642-645.
- Spranger, J. (1992). International classification of osteochondrodysplasias. The International Working Group on Constitutional Diseases of Bone. Eur J Pediatr 151(6):407-415.

- Staehling-Hampton, K., Proll, S., Paeper, B.W., Zhao, L., Charmley, P., Brown, A., Gardner, J.C., Galas, D., Schatzman, R.C., Beighton, P., Papapoulos, S., Hamersma, H. and Brunkow, M.E. (2002). A 52-kb deletion in the SOST-MEOX1 intergenic region on 17q12-q21 is associated with van Buchem disease in the Dutch population.. *Am J Med Genet* 110(2):144-152.
- Stein, S.A., Wiktop, C., Hill, S., Fallon, M.D., Viernstein, L., Gucer, G., McKeever, P., Long, D., Altman, J., Miller, N.R., Teitelbaum, S.L. and Schlesinger, S. (1983). Sclerosteosis: neurogenetic and pathophysiologic analysis of an American kinship. *Neurology* 33: 267-277.
- Thompson, R.C. Jr., Gaull, G.E., Horwitz, J. and Schenk, R.K. (1969). Hereditary hyperphosphatasia. Study of three siblings. *Am J Med* 47: 209-219.
- Truswell, A.S. (1958). Osteopetrosis with syndactyly: a morphologic variant of Albers-Schonberg's disease. *J Bone Joint Surg* 40B: 208-218.
- Van Buchem, F.S.P. (1971). Hyperostosis corticalis generalisata: eight new cases. *Acta Med Scand* 189: 257-267.
- Van Buchem, F.S.P., Hadders, H.N., Hansen, J.F. and Woldring, M.G. (1962). Hiperostosis corticalis generalisata: report of seven cases. *Am J Med* 33: 387-397.
- Van Buchem, F.S.P., Hadders, H.N. and Ubbens, R. (1955). An uncommon familial systemic disease of the skeleton. Hyperostosis corticalis generalisata familiaris. *Acta Radiol* 44: 109-120.
- Van Hul, W., Balemans, W., Van Hul, E., Dikkens, F.G., Obee, H., Stokroos, R.J., Hilderling, P., Vanhoenacker, F., Van Camp, G. and Willems, P.J. (1998). Van Buchem disease (hiperostosis corticalis generalisata) maps to chromosome 17q12-q21. *Am J Hum Genet* 62: 391-399.

Van Hul, W., Vanhoenacker, F., Balemans, W., Janssens, K. and De Schepper, A.M.

(2001). Molecular and radiological diagnosis of sclerosing bone dysplasias. *Eur J Radiol* 40(3):198-207.

Whalen, J.P., Horwith, M., Krook, L., MacIntre, L., Mena, E., Viteri, F., Torun, B.

and Nunez, E.A. (1977). Calcitonin treatment in hereditary bone dysplasia with hyperphosphatasemia: A radiographic and histologic study of bone. *A J R* 129:29.

Whyte, M.P., Leelawattana, R., Reddy, S.V. and Roodman, G.D. (1996). Absence of paramyxovirus transcripts in juvenile Paget bone disease (Letter). *J Bone Miner Res* 11: 1041 only.

Whyte, M.P., Obrecht, S.E., Finnegan, P.M., Jones, J.L., Podgornik, M.N., McAlister, W.H. and Mumm, S. (2002). Osteoprotegerin deficiency and juvenile Paget's disease. *New Eng J Med* 347: 175-184.

Hiperostose Cortical Generalizada com baixa estatura e arqueamento dos membros inferiores em uma família consangüínea extensa.

Ruy Lyra and Elias O. Silva

Departamento de Genética, Universidade Federal de Pernambuco e Instituto Materno-Infantil de Pernambuco, Recife, Brasil

O manuscrito a seguir foi submetido, para publicação, ao *American Journal of Medical Genetics*.

Generalized Cortical Hyperostosis With Short Stature and Bowed Lower Limbs in a Large Inbred Kindred

Ruy Lyra and Elias O. Silva

Departamento de Genética, Universidade Federal de Pernambuco and Instituto Materno-Infantil de Pernambuco, Recife, Brasil

Running title: Generalized Cortical Hyperostosis

Correspondence to:

Dr. Ruy Lyra

Serviço de Genética Médica

Instituto Materno-Infantil de Pernambuco (IMIP)

Rua dos Coelhos, 300 – Boa Vista

50070-550 Recife – PE

Brasil

Tel: 81-34452580; Fax: 81-34231730

E-mail: ruylyra@hotmail.com.br

ABSTRACT

We describe a large inbred kindred (13 affected persons) with generalized cortical hyperostosis. Living affected individuals ranged in age from 10 to 64 years. Short stature, bowing of the lower limbs, elevated serum alkaline phosphatase level, and hypophosphatemia also were consistent findings. This combination of anomalies appears to be either a variant form of Van Buchem disease or, most likely, a distinct type of sclerosing bone dysplasia.

KEY WORDS: generalized cortical hyperostosis; Van Buchem disease; bowed legs; hyperphosphatasemia; autosomal recessive inheritance

INTRODUCTION

Generalized cortical hyperostosis or Van Buchem disease (OMIM 239100) is a rare autosomal recessive sclerosing bone dysplasia characterized by osteosclerosis of the skull, mandible, ribs, clavicles, and diaphyses of the long bones [Van Buchem et al., 1962; Dixon et al., 1982; Beighton et al., 1984; Cook et al., 1989]. The mandible is typically wide and thickened, having in some cases a square appearance. Clinical complications (due to encroachment on the cranial foramina by hyperostotic bone) may occur and include cranial nerve paralysis, neuralgic pain, progressive sensorineural or mixed hearing loss, and optic atrophy. The serum alkaline phosphatase is usually increased, with normal serum calcium and phosphorus levels. Van Buchem disease has been mapped to chromosome 17q12-q21 [Van Hul et al., 1998], but the causative gene has not been identified to date.

This report concerns a large inbred kindred from the Northeast of Brazil with generalized cortical hyperostosis associated with short stature and bowing of the lower limbs.

CLINICAL REPORT

The genealogical data from seven generations (Fig. 1) were obtained and confirmed by different family members. The total number of affected persons in the eight sibships of this pedigree, including six deceased, was 13 (eight females and five males). The most striking clinical findings observed in the living patients and noted since birth were short stature (height values below the third centile) and lateral bowing of the legs (Fig. 2). Six of the living affected individuals were adult, and their ages and heights varied, respectively, between 22-64 years and 133-149 cm. The height of the affected child VII.21, a 10-year-old girl, was 105

cm. The head circumference and intelligence were normal in all cases. There was no evidence of neurological symptoms, hearing loss, visual impairment, bone fractures, or other complaints.

The radiological studies of the complete skeleton, performed in five patients, showed generalized cortical hyperostosis affecting all bones. The thickening and sclerosis were particularly marked in the skull, mandible, clavicles, ribs, pelvis, and long bones (Fig. 3). Bowing of the lower extremities (involving femora, tibiae, and fibulae) with coxa vara also were observed in all these cases (Fig. 4). The affected sisters VI.17 and 26 also had dorsolumbar scoliosis. Serum alkaline phosphatase levels were elevated in the three patients who were investigated (437 U/L—VI.17, 439 U/L—VI.26, and 1,938 U/L—VII.21), with decreased phosphorus (2.5, 2.5, and 3.3 mg %, respectively) and normal calcium values. Serum parathyroid and thyroid hormones were normal in the only patient investigated (VII.21).

Subjects III.10, IV.3-5, V.29, and VI.1 (deceased), according to their relatives, were affected since they had short stature and bowed legs (but photographs or radiographs were not available): III. 10 died at 37 years old after a fall; IV.3 and V.29 at 12 and one years, respectively, of unknown cause; IV.4 and 5 at 64 and 66 years, respectively, both of heart failure (they had no descendants); and VI.1 died after delivery at 34 years. The cause of death of most unaffected children was intestinal infection. The abortions were spontaneous and occurred in the first trimester of gestation.

DISCUSSION

The prevalence of Van Buchem disease is very low, with fewer than 30 cases (most from the Netherlands) reported [Staebling-Hampton et al., 2002]. This disorder was first described in a pair of twins (brother and sister) with the designation “hyperostosis corticalis generalisata

familiaris” [Van Buchem et al., 1955]. Further cases of Dutch origin were subsequently reported [Van Buchem et al., 1962; Van Buchem, 1971]. Additional patients were studied by other authors in various countries [Fosmoe et al., 1968; Eastman and Bixler, 1977; Dixon et al., 1982; López et al., 1985; Fryns and Van den Berghe, 1988; Cook et al., 1989; Bettini et al., 1991]. In all these reports, as in the present study, the affected subjects had the main characteristics of Van Buchem disease, consisting of thickening and sclerosis of the skull, facial and thoracic bones, and diaphyses of the long bones, associated with raised serum alkaline phosphatase. However, unlike these reports, our patients also presented other abnormalities – short stature, bowed legs, and decreased serum phosphorus level – which are not features of Van Buchem disease. Patients with this disorder tend to be of normal height, but cases with tall stature also have been reported [Van Buchem et al., 1962; Fosmoe et al., 1968; Eastman and Bixler, 1977].

Van Buchem disease is recognized to be an autosomal recessive condition, despite the fact that most reports in the literature (mainly outside of the Netherlands) are descriptions of sporadic cases with apparently unrelated parents. Although the pedigree of the kindred described here is illustrative of the autosomal recessive mode of inheritance, our patients are not representative cases of this disorder. Despite having the pattern of osteosclerosis seen in Van Buchem disease, the patients described here never complained of symptoms owing to compression of cranial nerves and presented, as constant findings, those additional abnormalities. Therefore, at least three other skeletal dysplasias with increased bone density could be considered as a tentative of establishing a diagnosis for our patients. Worth-Wollin “hyperostosis corticalis generalisata congenita” (OMIM 144750) and sclerosteosis (OMIM 269500) are other clinical entities with a pattern of osteosclerosis similar to that of Van Buchem disease and our patients, but in both conditions the serum alkaline phosphatase is usually normal; in addition, the first one is inherited as an autosomal dominant phenotype,

which often includes torus palatinus [Worth and Wollin, 1966; Adès et al., 1994]. On the other hand, sclerosteosis (an autosomal recessive condition) is associated with tall stature and digital defects (specially syndactyly), and tends to be a more severe skeletal disorder, with frequent neurological complications, than the clinical phenotype observed in this Brazilian family and in Van Buchem disease [Beighton et al., 1976; Beighton, 1988; Brunkow et al., 2001]. Digital anomalies were not found in this family. Furthermore, patients with Worth-Wollin disease or sclerosteosis do not present bowing of the limbs. Our patients and those with juvenile Paget disease (OMIM 239000) also share some similar features, including hyperphosphatasemia, short stature, bowing of long bones, and an autosomal recessive inheritance pattern. However, juvenile Paget disease is a severe osteochondrodysplasia which includes a variety of abnormalities not found in our cases, such as macrocephaly, fragile (osteopenic) bones with frequent fractures, bone pain, premature loss of teeth, muscle weakness, hearing loss, and visual problems [Thompson et al., 1969; Spindler et al., 1992; Whyte et al., 2002]. Moreover, the bending of long bones in this disorder may be anterior or lateral and involves the upper and/or lower extremities, and the hyperostosis is confined to some regions of the skeleton (specially the calvaria). In the present study, the bowing was only lateral and limited to the lower limbs, and the osteosclerosis was generalized.

In conclusion, we think that the skeletal disorder described in this work is either a variant form of Van Buchem disease with an expanded phenotype or, most likely, a distinct autosomal recessive type of sclerosing bone dysplasia.

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to express our gratitude to the members of the family studied for their collaboration. This work was supported in part by FACEPE (Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia de Pernambuco).

REFERENCES

- Adès LC, Morris LL, Burns R, Haan EA. 1994. Neurological involvement in Worth type Endosteal hyperostosis: Report of a family. *Am J Med Genet* 51:46-50.
- Beighton P. 1988. Sclerosteosis. *J Med Genet* 25:200-203.
- Beighton P, Barnard A, Hamersma H, Van der Wouden A. 1984. The syndromic status of sclerosteosis and Van Buchem disease. *Clin Genet* 25:175-181.
- Beighton P, Durr L, Hamersma H. 1976. The clinical features of sclerosteosis. A review of the manifestations in twenty-five affected individuals. *Ann Intern Med* 84:393-397.
- Bettini R, Sessa V, Mingardi R, Molinari A, Anzani P, Vezzetti V. 1991. Iperostosi endostale A trasmissione recessiva (malattia di Van Buchem). Segnalazione di un caso. *Recenti Prog Med* 82:24-28.
- Brunkow ME, Gardner JC, Van Ness J, Paeper BW, Kovacevich BR, Proll S, Skoier JF, Zhao I, Sabo PI, Ying-Hui F, Alisch RS, Gillett L, Colbert T, Tacconi P, Galas D, Hamersma H, Beighton P, Mulligan JT. 2001. Bone dysplasia sclerosteosis results from loss of the SOST gene product, a novel cystine knot-containing protein. *Am J Hum Genet* 68:577-589.
- Cook JV, Phelps PD, Chandy J. 1989. Van Buchem's disease with classical radiological features and appearances on cranial computed tomography. *Br J Radiol* 62:74-77.
- Dixon JM, Cull RE, Gamble P. 1982. Two cases of Van Buchem's disease. *J Neurol*

- Neurosurg Psychiatry 45:913-918.
- Eastman JR, Bixler D. 1977. Generalized cortical hyperostosis (Van Buchem disease): Nosologic considerations. *Radiology* 125:297-304.
- Fosmoe RJ, Holm RS, Hildreth RC. 1968. Van Buchem's disease (hyperostosis corticalis generalisata familiaris). *Radiology* 90:771-774.
- Fryns JP, Van den Berghe H. 1988. Facial paralysis at the age of 2 months as a first clinical sign of Van Buchem disease (endosteal hyperostosis). *Eur J Pediatr* 147:99-100.
- López AG, Piñero ML, Varo FM. 1985. Hiperostosis cortical generalizada (Van Buchem). *Rev Clin Esp* 177:293-294.
- Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim> (for Van Buchem disease [OMIM 239100], Worth-Wollin hyperostosis corticalis generalisata congenita [OMIM 144750], sclerosteosis [OMIM 269500], and juvenile Paget disease [OMIM 239000])
- Spindler A, Berman A, Mautalen C, Ubios J, Santini AE. 1992. Chronic idiopathic hyperphosphatasia. Report of a case treated with pamidronate and a review of the literature. *J Rheumatol* 19:642-645.
- Staehling-Hampton K, Proll S, Paeper BW, Zhao L, Charmley P, Brown A, Gardner JC, Galas D, Schatzman RC, Beighton P, Papapoulos S, Hamersma H, Brunkow ME. 2002. A 52-kb deletion in the SOST-MEOXI1 intergenic region on 17q12-q21 is associated with van Buchem disease in the Dutch population. *Am J Med Genet* 110:144-152.
- Thompson, Jr RC, Gaull GE, Horwitz SJ, Schenk RK. 1969. Hereditary hyperphosphatasia. Report of three siblings. *Am J Med* 47:209-219.
- Van Buchem FSP. 1971. Hyperostosis corticalis generalisata. Eight new cases. *Acta Med Scand* 189:257-267.

- Van Buchem FSP, Hadders HN, Hansen JF, Woldring MG. 1962. Hyperostosis corticalis generalisata. Report of seven cases. *Am J Med* 33:387-397.
- Van Buchem FSP, Hadders HN, Ubbens R. 1955. An uncommon familial systemic disease of the skeleton. Hyperostosis corticalis generalisata familiaris. *Acta Radiol* 44:109-119.
- Van Hul W, Balemans W, Van Hul E, Dikkers FG, Obee H, Stokroos RJ, Hildering P, Vanhoenacker F, Van Camp G, Willems PJ. 1998. Van Buchem disease (hyperostosis corticalis generalisata) maps to chromosome 17q12-q21. *Am J Hum Genet* 62:391-399.
- Whyte MP, Obrecht SE, Finnegan PM, Jones JL, Podgornik MN, McAlister WH, Mumm S. 2002. Osteoprotegerin deficiency and juvenile Paget's disease. *N Engl J Med* 347: 175-184.
- Worth HM, Wollin DG. 1966. Hyperostosis corticalis generalisata congenita. *J Can Assoc Radiol* 17:67-74.

LEGENDS FOR FIGURES

Fig. 1. Pedigree of the kindred. Bar over symbol, personally examined; ID, infant death; SB, stillborn.

Fig. 2. General appearance of patients V.31 and VII.21.

Fig. 3. Radiographs of the skull and hands of patient VI.17 showing cortical hyperostosis with enlarged mandible.

Fig. 4. Radiograph of the lower limbs of patient VII.21 showing osteosclerosis and bowing of the femora, tibiae, and fibulae.

FIG. 1

HEREDOGRAMA

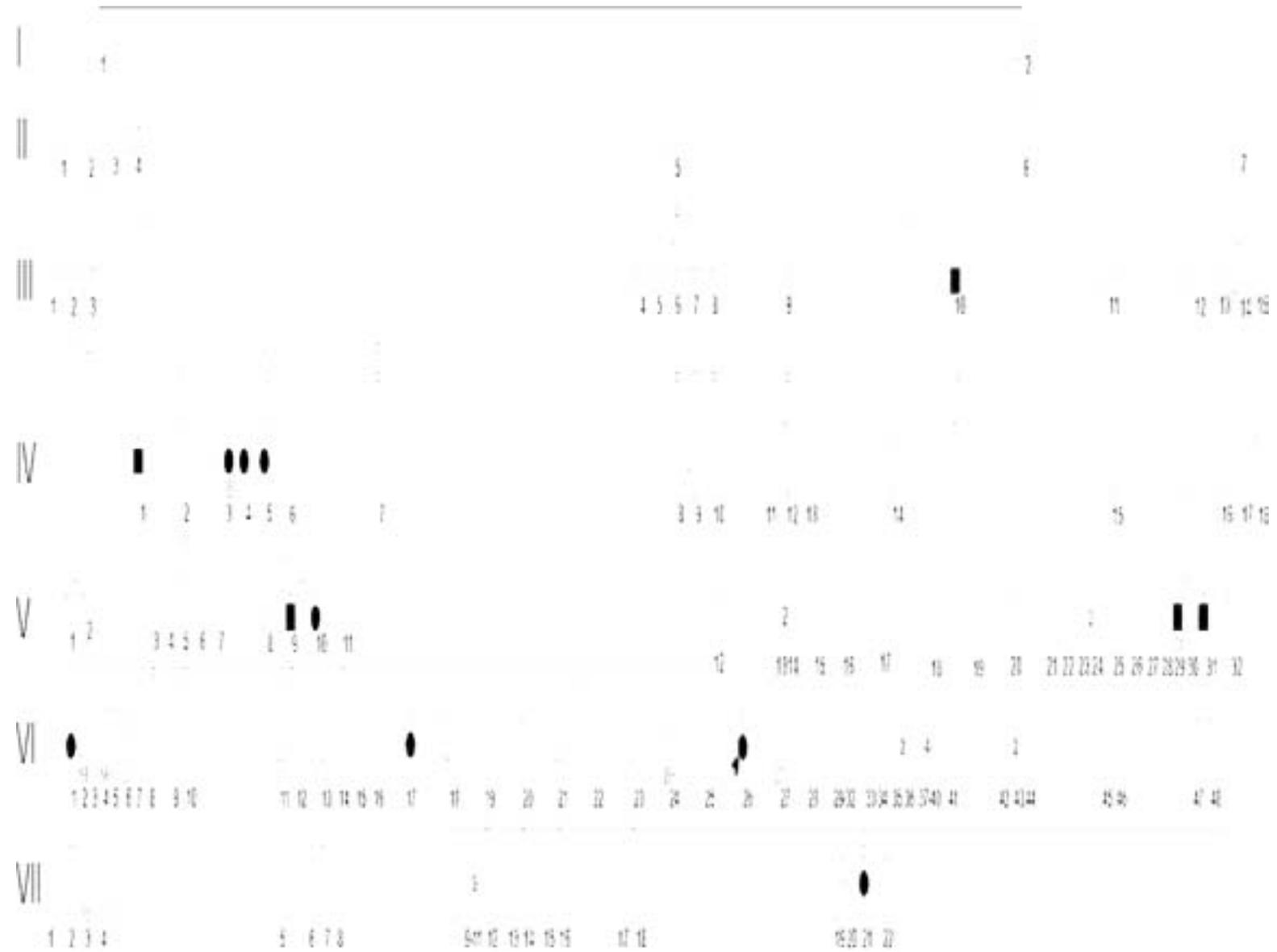


FIG. 2



FIG. 3



FIG. 4



V. ABSTRACT

We describe a large inbred kindred (13 affected persons) with generalized cortical hyperostosis. Living affected individuals ranged in age from 10 to 64 years. Short stature, bowing of the lower limbs, elevated serum alkaline phosphatase level, and hypophosphatemia also were consistent findings. This combination of anomalies appears to be either a variant form of Van Buchem disease or, most likely, a distinct type of sclerosing bone dysplasia.