

OSTEOPETROSE

em Porquinhos-da-índia (relato de caso)

“Osteopetrosis in guinea pig
(case report)”

“Osteopetrosis en un
conejiillo-de-indias (relato
del caso)”

FOTO: ERICA COUITO



Figura 1:
Porquinho-da-índia em
sessão de acupuntura

Erica Pereira Couto*
(ericavet@uol.com.br)

M.V., Pós-Graduada em Clínica de
Animais Silvestres. Consultório de
Animais Silvestres Tukan

Luciana dos Santos Arnaut
(luciana_arnaut@hotmail.com)
M.V., Mestre em Clínica Cirúrgica
Veterinária pela FMVZ-USP,
Radiologista do Provet (Unidade
Aratãs)

Leticia Cordeiro de Pina
(leticiapina@gmail.com)
Médica Veterinária Autônoma

Ellen Rocha Asperti
(ellen_asperti@hotmail.com)
Graduanda em Med. Vet., Univ.
Est. do Norte do Paraná (UENP)

Natalia Philadelpho Azevedo
(natalia_azevedo@yahoo.com.br)
M.V., Mestranda do Programa de
Patologia Experimental e
Comparada - VPT/USP

Débora Galdino Pinto
(debora.galdino@globo.com)
Graduanda em Med. Vet. - Univ.
Santo Amaro (UNISA), Bióloga,
Pós-Graduada em Manejo e
Conservação de Fauna Silvestres

Marcelo Pires N. de Carvalho
(marcelocarvalho@usp.br)
M.V., Mestrando do Programa de
Patologia Experimental e
Comparada - VPT/FMVZ/USP

* Autora para correspondência

RESUMO: A osteopetrose trata-se de uma patologia osteometabólica que tem sido relatada tanto em humanos quanto em animais. As causas podem ser por distúrbios metabólicos ou mutação genética. Os sinais clínicos são relacionados à estenose do canal medular causado pela osteopetrose e são: sensibilidade dolorosa, diminuição dos movimentos e até perda do apetite. O diagnóstico pode ser feito por exames radiológicos, histopatológico e necropsia. Porém devido ao prognóstico sombrio da doença, os animais são submetidos à eutanásia. O objetivo deste trabalho é relatar um caso de osteopetrose em um porquinho-da-índia, doença pouco relatada em animais silvestres.

Unitermos: Osteopetrose, distúrbio metabólico, mutação genética e animais silvestres

ABSTRACT: The osteopetrosis it is a metabolic bone disease that has been reported both in humans and in animals. The causes can be from metabolic disorders or genetic mutation. The clinical signs are related to stenosis of the spinal canal caused by osteopetrosis and are: soreness, decreased movement is even loss of appetite. The diagnosis can be made by radiological examinations, necropsy and histopathology. However due to the poor prognosis of the disease, animals are euthanized. The objective of this study is to report a case of osteopetrosis in a guinea pig, underreported disease in wild animals.

Keywords: osteopetrosis, metabolic disorder, genetic mutation and wild animals

RESUMEN: La osteopetrosis es una enfermedad ósea metabólica que se ha informado tanto en humanos como en animales. Las causas pueden ser de trastornos metabólicos o mutación genética. Los signos clínicos son relacionados con la estenosis del canal espinal causada por la osteopetrosis y son: dolor, disminución del movimiento es incluso la pérdida de apetito. El diagnóstico puede hacerse mediante exámenes radiológicos, necropsia y la histopatología. Sin embargo, debido a el mal pronóstico de la enfermedad, los animales son sacrificados. El objetivo de este trabajo es presentar un caso de osteopetrosis en un conejiillo-de-indias, enfermedad subregistro en los animales salvajes.

Palabras clave: osteopetrosis, enfermedad metabólica, la mutación genética y los animales salvajes

Introdução

Osteopetrose é uma patologia osteometabólica caracterizada por uma falha no modelamento ósseo como resultado de uma maior aposição óssea ou menor absorção óssea. Devido à composição química dos ossos, constituído por matriz inorgânica (predominantemente cálcio e fosfatos), responsável por sua resistência mecânica e rigidez, e por matriz orgânica (colágeno, proteoglicanos e glicoproteínas), correspondente à sua resistência elástica, com o aumento na deposição de material mineral, a resistência elástica a impactos reduz,

tornando os ossos espessos, porém quebradiços^{1,2,3}. A doença é associada com o aumento da generalizado da massa óssea, podendo ser observado radiograficamente⁴.

Estudos indicam que a osteopetrose em humanos se deve à atividade diminuída dos osteoclastos, enquanto os osteoblastos (responsáveis pela formação óssea) atuam normalmente. Existem duas variantes genéticas da doença reconhecidas em seres humanos: uma autossômica (dominante) e uma maligna (recessivo). Apenas a última tem sido descrito em animais⁵.

A osteopetrose tem sido relatada em humanos, bovinos, esportes mutantes de ratos e camundongos, coelhos, cães, ovelhas, porcos e cavalos⁵. Já em animais silvestres, os relatos são escassos, havendo relatos em peixe-boi (*Trichechus manatus latirostris*)², cervos (*Odocoileus virginianus*)⁵, paca (*Agouti paca*)² e jiboia (*Boa constrictor*)⁶. A osteopetrose em animais domésticos tem sido relatada como doença congênita⁷, ou decorrente de intoxicação por vitamina D, corticoide, fluorose e hipercalcitonismo^{2,6}, sendo também relacionada à Diarreia Viral Bovina⁷.

Segundo Coutinho *et al* (2008)², devem ser administradas doses elevadas de corticosteroides (5 mg/100 kg PV) por pelo menos três meses para que ocorra a osteopetrose. Whyte *et al* (2003)⁸ relatou um caso de excesso de flúor oferecido por dois anos a uma criança levando a osteopetrose. Corroborando com os mesmos autores, Morés *et al* (1999)⁹ demonstrou que o excesso de flúor oferecido à porcas durante quatro ciclos reprodutivos levou a um início de alteração óssea que poderia evoluir para osteopetrose. Em coelhos (*Oryctolagus cuniculus*) foi relatado que animais submetidos a uma dieta com 50% de *Nierembergia vetchii*, que contém uma substância similar a vitamina D, apresentaram alterações ósseas no histopatológico compatíveis com a osteopetrose. As lesões encontradas nos coelhos foram calcificação de tecidos moles, revestimento osteoblástico escasso e alterações no crescimento ósseo, todas compatíveis com intoxicação por Vitamina D¹⁰. Entretanto, a comprovação da doença congênita em ratos talvez seja a informação mais relevante, por demonstrar a ocorrência da doença na veterinária, em sua apresentação genética, indiferente do manejo dos animais¹¹.

Os sinais clínicos mais comumente observados são aumento de volume ao longo da coluna vertebral, perda progressiva dos movimentos, hiporexia, ingestão apenas de alimentos moles, sensibilidade dolorosa no exame físico ao longo da coluna vertebral e membros⁶, dificuldade para se movimentar e paralisia dos membros pélvicos. As evidências clínicas como sensibilidade dolorosa e a dificuldade para se movimentar e mastigar, estão relacionadas com a compressão dos nervos pélvicos dos membros e os nervos *faciais*⁶. Além de tornar os ossos mais propensos a fraturas e osteomielite, ocorre também uma diminuição do espaço trabecular reservado as células hematopoiéticas, podendo levar a alterações secundárias como hepatoesplenomegalia devido a hematopoiese extramedular¹².

O diagnóstico por imagem é de grande auxílio na avaliação do comprometimento ósseo e das complicações secundárias, sendo mais utilizado o Radiodiagnóstico. Neste, observa-se o aumento da radiodensidade óssea ao longo de todo o esqueleto axial e apendicular, caracterizado principalmente por espessamento de corticais ósseas e consequente redução de espaço nas cavidades medulares^{2,6,13,14}. Em alguns casos, é impossível distinguir os limites da face interna das corticais ósseas¹⁵. Os diagnósticos diferenciais incluem Doença de Paget (ocorre também grave deformidade óssea, além do espessamento dos mesmos) e neoplasia óssea (normalmente não afeta todos os ossos, sendo mais localizada), através de exame histopatológico⁶.

Pode-se notar ainda, em exames laboratoriais, presença de anemia e leucopenia, devido à diminuição de espaço das porções trabeculares ósseas, antes preenchidas por material celular hematopoiético, secundária à superprodução de material ósseo compacto. Este quadro hematológico é diretamente ligado a um quadro de queda de imunidade do animal acometido por esta patologia¹³.

Na necropsia, os ossos do crânio se mostram mais espessos,

e os ossos longos mostraram-se com diminuição do canal medular evidente^{2,16}. Nos casos relatados, observaram-se estenose do canal medular e compressão da medula espinhal na coluna vertebral devido à espessura e à projeção interna do tecido ósseo^{2,6}. A mineralização de tecidos moles também pode ser encontrada, mais comum em casos de intoxicação por Vitamina D¹⁰. Histologicamente ocorre espessamento de osso trabecular e cortical, evidenciando o processo de osteopetrose^{2,6}.

O tratamento, em humanos, é dependente do gene alterado. Dessa forma, a terapia da medicina humana não pode ser transferida para a veterinária, já que as únicas espécies em que a doença foram estudadas são os roedores de laboratórios, animais modelos para o estudo desta patologia¹⁷. Em animais, de acordo com relatos, devido a um prognóstico desfavorável, são submetidos à eutanásia^{2,5,6}.

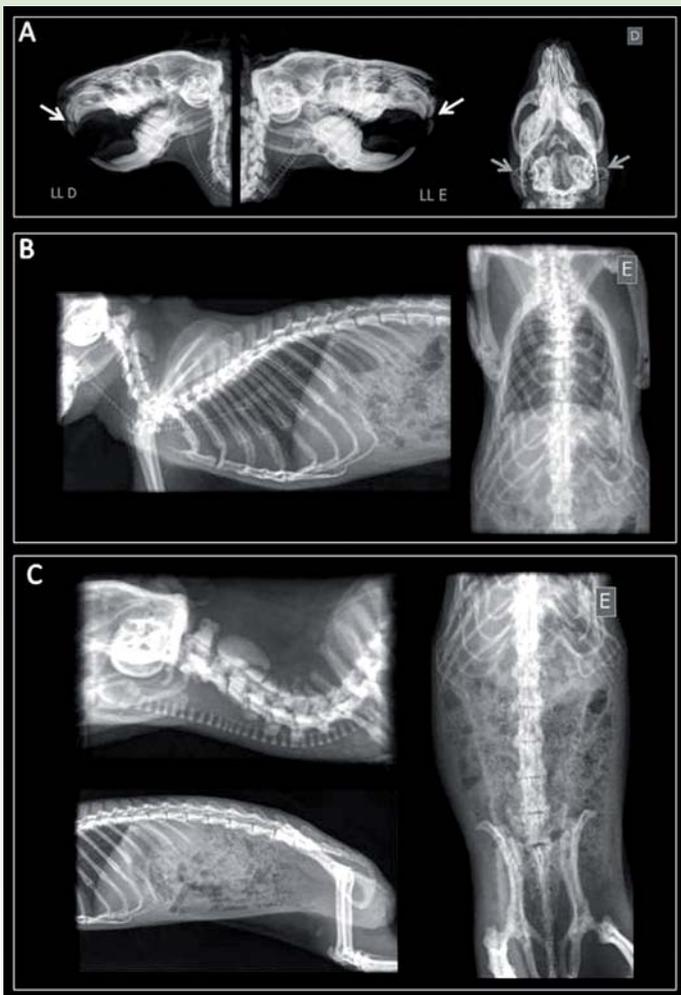
Relato de Caso

Foi realizado atendimento clínico de um exemplar da espécie *Cavia porcellus* (cobaia ou porquinho-da-índia), fêmea, com aproximadamente dois anos, com o peso de 515 gramas, com base alimentar em ração comercial para cobaia, frutas secas, mistura de semente, verduras, legumes e frutas esporádicas. A queixa relatada pelo proprietário foi animal sem se locomover há 18 dias. No exame clínico foi observado tetraparesia, mantendo-se em decúbito lateral, porém animal respondia a dor profunda quando estimulado em todos os membros e reflexo presente em todos os membros, apresentava ainda fratura de incisivo superior.

O proprietário já havia realizado exames ultrassonográfico e radiológico, no qual observou-se no raio-x (**Figura 2**) o tórax com mineralização e alteração morfológica em cartilagens costais, promovendo alteração de conformação anatômica do gradil costal e cavidade torácica e mineralização de anéis traqueais. Crânio com aumento generalizado da radiodensidade de estruturas ósseas, com espessamento de corticais e importante espessamento de bulas timpânicas, mineralização de paredes de condutos auditivos. E fratura em dente incisivo superior. Em coluna vertebral, apresentava aumento generalizado da radiodensidade de estruturas ósseas, com espessamento de corticais. Evidente proliferação óssea ao redor de processo espinhoso de atlas, e discreta angulação entre S1 e S2. No exame ultrassonográfico, observou-se vesícula urinária com conteúdo anecogênico e grande quantidade de imagens puntiformes hiperecogênicas sobrenadando (cristais), rins simétricos, contornos discretamente irregulares, arquitetura e limites cortiço-medulares mal definidos e ecogenicidade aumentada, sugerindo nefropatia. O fígado apresentava-se dentro do gradil costa, contornos irregulares, bordos finos, parênquima discretamente heterogêneo e ecogenicidade aumentada, na vesícula apresentando presença de estrutura arredondada, hiperecogênica medindo aproximadamente 0,27cm, sugerindo cálculo. O baço apresentava dimensões discretamente aumentadas, contornos preservados, parênquima homogêneo e ecogenicidade diminuída, sugestivo de toxemia / processo inflamatório.

Foi instituído o protocolo de dexametasona 4 mg/kg (SC, SID, 4 dias), fluidoterapia 10 ml (Solução fisiológica, SC, SID), vitamina C 50 mg/kg (VO, SID, 21 dias), dipirona sódica 500 mg (10 mg/kg, VO, BID, 4 dias). Após três dias proprietário retornou relatando que animal já se mantinha em estação.

Ao exame clínico, animal obteve ganho de peso (548g), ao



FONTE: PROVET

Figura 2: Exames radiográficos simples de cobaia. Nota-se importante aumento de radiodensidade de estruturas ósseas devido ao espessamento de corticais.

Em A, imagens de crânio em projeções laterolaterais direita e esquerda e dorsoventral, evidenciando espessamento de bulas timpânicas, mineralização de paredes de condutos auditivos (setas cinzas), e fratura em coroa clínica de dente incisivo superior (setas brancas).

Em B, imagens de região torácica nas projeções laterolateral direita e ventrodorsal, observa-se mineralização de cartilagens costais. Na projeção ventrodorsal, observa-se alteração morfológica no gradil costal, assumindo formato ligeiramente abobadado, em vez de piramidal.

Em C, imagens de segmentos vertebrais cervical e lombar, nas projeções laterolateral direita e ventrodorsal, nota-se importante aumento de radiodensidade de estruturas ósseas devido ao espessamento de corticais, e discreto desvio entre S1 e S2. Observa-se ainda mineralização de cartilagens laringeas e de anéis traqueais.

ser colocado em decúbito lateral o mesmo conseguia retornar em estação. Foi mantido o protocolo de dexametasona por mais três dias. Após sete dias da primeira consulta animal fez uma sessão de acupuntura (**Figura 1**) onde manteve-se em estação e realizou alguns passos. Porém não houve mais continuidade ao tratamento conforme solicitado e animal veio a óbito após 32 dias da primeira consulta, sem autorização para necropsia.

Discussão

A osteopetrose é um distúrbio genético de patogenia desconhecida. É caracterizada pelo aumento da densidade óssea e alterações na modelagem do esqueleto. Em animais domésticos, a doença tem sido relatada como doença congênita⁵, ou decorren-

te de intoxicação por vitamina D, corticoide, fluorose e hiperparatironismo^{2,6}.

Neste trabalho, relatamos um caso de osteopetrose em uma cobaia de aproximadamente dois anos de idade. O sinal clínico apresentado foi tetraparesia com presença de dor profunda. Ao exame radiográfico foi observado mineralização e alteração morfológica em cartilagens costais coluna vertebral, com aumento generalizado da radiopacidade de estruturas ósseas, com espessamento de corticais. Evidente proliferação óssea ao redor de processo espinhoso de atlas, e discreta angulação entre S1 e S2. Esses sinais são compatíveis com a Osteopetrose, devido a um aumento da mineralização óssea, levando a um estreitamento do canal medular^{2,6,14}.

Devido as alterações encontradas, como calcificação de tecido mole², sugere-se que a hipervitaminose D possa ser considerada uma possível causa da osteopetrose neste relato. Esse fato ainda é reforçado devido a utilização de ração comercial, muitas vezes não balanceada para um animal pet, e sim para baseada nas necessidades dos animais de abate, que precisam de um ganho nutricional diário maior e possuem menor expectativa de vida. Entretanto, Spicer *et al.* (1989)¹⁷ observaram que ratos com mutação que não produziam a anidrase carbônica iniciavam um processo de calcificação de vasos e tecidos ao longo dos anos. Corroborando com os mesmos autores, Sly *et al* (1983)¹⁸, comparou achados de animais com deficiência genética na produção de anidrase carbônica, encontrando osteopetrose e calcificação de órgão como principais alterações. Esses dados são importantes por elucidarem a possibilidade de haver uma mutação genética no animal descrito no presente relato, sem a necessidade de um fator externo, ligado a manejo e alimentação, estar ligado a doença.

A osteopetrose já foi relatada em algumas espécies de animais silvestres, entretanto ainda é uma doença raramente detectada. O diagnóstico pode ser realizado através do exame radiográfico onde se é observado o aumento da radiopacidade óssea ao longo de todo o esqueleto axial e apendicular, com espessamento de corticais ósseas e conseqüente redução de espaço nas cavidades medulares^{2,6,14}. Os exames laboratoriais também podem ajudar no diagnóstico⁴.

O tratamento utilizado foi baseado em suporte e manejo da dor e inflamação. Infelizmente, o transplante de medula, único método de cura da doença em humanos não é realizado rotineiramente na medicina veterinária, cabendo apenas o tratamento suporte e medicina complementar (acupuntura). O presente caso corrobora com a literatura na falta de tratamento disponível na veterinária, e a eutanásia deve ser mantida como uma das opções se houver sinais de sofrimento do animal^{2,6}.

Poucos estudos foram realizados sobre a doença em animais. Seria interessante a comprovação das diversas possíveis etiologias da doença e mais estudos sobre tratamentos na medicina veterinária.

Conclusão

A osteopetrose é um distúrbio do metabolismo ósseo, raramente diagnosticado em animais silvestres e de companhia. O diagnóstico é confirmado pelo estudo radiográfico e, é imprescindível que o mesmo seja realizado o mais precoce possível, a fim de planejar a conduta terapêutica mais apropriada e evitar, assim, as complicações decorrentes da evolução da doença, como realizar um melhor controle de dor e sofrimento animal, uma vez que o prognóstico é ruim. +

Referências

- 1 - JUNQUEIRA, L.C.U.; CARNEIRO, J. *Histologia Básica*, 10.ed., Guanabara Koogan, p.136-149, 2004.
- 2 - COUTINHO, P.S.; OCARINO, N.M.; FERREIRA, M.B.; RESENDE, R.; SILVA, V.L.; GUEDES, R.M.C. *et al.* Osteopetrose familiar em Agouti paca: relato de nove casos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.60, n.6, p.1454-1460, 2008.
- 3 - KEALY, K.J.; McALLISTER, H.; McALLISTER, J.J.P. *Radiografia e Ultrassonografia do cão e do gato*, 3.ed., cidade: Saunders Elsevier, 2005.
- 4 - TOLAR, J.; STEVEN, L.; TEITELBAUM, P.; ORCHARD, J. Osteopetrosis **The New England Journal of Medicine**; v.351, p.2839-2849, 2004.
- 5 - SMITS, B.; BUBENIK, G.A. Osteopetrose congênita em veados de cauda branca (*Odocoileus virginianus*) **Journal of Wildlife Disease**, v.26, p.567-571, 1990. Disponível em <http://www.jwildlifedis.org/content/26/4/567.full.pdf+html>. Acesso em 22 de Julho de 2012.
- 6 - OCARINO, N.M.; GOULART, C.E.; FALCI, S.M.; SOUZA, P.C.; SERAKIDES, R. Osteopetrose e osteonecrose em Boa constrictor cobra. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**; v.60, n.5, p.1284-1287, 2008.
- 7 - WOLF, D.C.; VAN, A.; WILLIAN, G. Osteopetrosis in five fetuses from a single herd of 16 cows. **Animal Disease Diagnostic Laboratory**, v.3, n.1, p.262-264, 1989.
- 8 - WHYTE, M.P.; WENKERT, D.; CLEMENTS, K.L.; McALISTER, W.H.; MUMM, S. Bisphosphonate-Induced Osteopetrosis. **The New England Journal of Medicine**, n.349, p.457-463, 2003.
- 9 - MORES, N.; BARBOSA, P.H.; BARIONI JR, W. Efeito de diferentes Fontes de Fósforo na Dieta Sobre como Características dos Ossos de porcas e suas proles. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v.19, n.1, 1999. Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-736X199900100001&script=sci_arttext. Acesso em 22 de julho de 2012.
- 10 - RIET-CORREA, F.; MENDEZ, M.C.; SCHILD, A.L.; SCARSI, R.M.; SANTOS, E.C. Experimento em coelhos sugerem Nierembergia Veitchii como causa de calcinose enzoótica em ovinos do Rio Grande do Sul. **Pesquisa Agropecuária brasileira**, Brasília, v.16, n.5, p.727-732, 1981. Disponível em <http://www.alice.cnptia.embrapa.br/bitstream/doc/531377/1/APPAB19812.pdf>. Acesso em 22 de julho de 2012.
- 11 - SCHNEIDER, G.B.; CUENOUD, M.L.; MARKS JR, S.C. The diagnosis and cure of neonatal osteopetrosis : experimental evidence from congenitally osteopetrotic (ia) rats. **Metabolic Bone Disease and Related Research**, v.1, n.4, p.335-339, 1979.
- 12 - GERRITSEN, E.J.; VOSSEN, J.M.; VAN LOO, I.H.; HERMANS, J.; HELFRICH, M.H.; GRISCELLI, C.; FISCHER, A. Autosomal recessive osteopetrosis: variability of findings at diagnosis and during the natural course. *Pediatrics*, n.93, p.247-253, 1994.
- 13 - OWENS, J.M.; BIERY, D.N. Extremities. In: *Radiographic Interpretation for the Small Animal Clinician*. Baltimore: Williams & Wilkins, p.27-57, 1999.
- 14 - BARBA, M.F.; DORIA, A.S.; TORRE, M.B.; NAKANO, E.K.; KIM, C.A.; ANDRADE, M.R. *et al.* Osteopetrose - relato de dois casos e diagnóstico por imagem *Pediatria*; v.17, n.1, p.60-63, 1995.
- 15 - WISNER, E.R.; POLLARD, R.E. Doenças Ortopédicas de Cães e Gatos Jovens e em Crescimento. In: Thrall, D.E. **Diagnóstico de Radiologia Veterinária**. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 268-283, 2010.
- 16 - PAVARINI, A.P.; SONNE, L.; ANTONIASSI, N.A.B.; SANTOS, A.S.; PESCADOR, C.A.; CORBELLINI, L.G.; DRIEMIER, D. Anomalias congênitas em fetos bovinos abortados no Sul do Brasil. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.28, n.3, 2008. Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-736X2008000300004. Acesso em 22 de julho de 2012.
- 17 - SPICER, S.S.; LEWIS, S.E.; TASHIAN, R.E.; SCHULTE, B.A. Mice carrying a CAR-2 null allele lack carbonic anhydrase II immunohistochemically and show vascular calcification. *American Journal of Pathology*, v.134, n.4, p.947-954, 1989.
- 18 - SLY, W.S.; HEWETT-EMMETT, D.; WHYTE, M.P.; YU, Y.S.; TASHIAN, R.E. Carbonic anhydrase II deficiency identified as the primary defect in the autosomal recessive syndrome of osteopetrosis with renal tubular acidosis and cerebral calcification. *Proceedings of the National Academy Of Sciences of the United States of America*, v.80, n.9, 1983.