

# Doença de Nasu-Hakola: causa rara de fratura e demência precoce

## Nasu-Hakola Disease: a rare cause of fracture and early dementia

Pedro Nogueira Damasceno Neto<sup>1</sup>.

Carla Antoniana Ferreira de Almeida Vieira<sup>2</sup>.

André Rodrigues Façanha Barreto<sup>1,3</sup>.

Catarina Brasil d'Alva<sup>1,3</sup>.

1 Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

2 Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM), Fortaleza, Ceará, Brasil.

3 Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

### RESUMO

**Objetivo:** Relatar caso de paciente jovem com múltiplas fraturas decorrentes da doença de Nasu-Hakola (DNH). **Metodologia:** revisão de prontuário, entrevista com paciente e familiares e revisão de literatura. **Resultados:** paciente masculino, 33 anos, sofreu quatro fraturas por fragilidade óssea em metatarso, punhos e tornozelo, além de alteração comportamental, evoluindo com demência frontal. A densitometria óssea revelou massa óssea diminuída, entretanto não foram encontradas causas de osteoporose secundária. As radiografias de ossos longos revelaram múltiplas lesões osteolíticas de padrão cístico metaepifisárias em membros inferiores e superiores. Diante do quadro de fraturas e demência, foi levantada a hipótese de DNH, condição autossômica recessiva rara que cursa com osteodisplasia lipomembranosa policística com leucoencefalopatia esclerosante. Mutações inativadoras dos genes *TREM2* e *TYROBP* representam a etiologia molecular, mas a fisiopatologia das lesões ósseas e neurológicas é desconhecida. Não há tratamento estabelecido. Entretanto, foi iniciado bisfosfonato (alendronato) empiricamente há 8 anos, não havendo recorrência de fraturas, o que surpreende devido à rápida evolução da doença óssea descrita na literatura. **Conclusão:** A DNH é causa rara de fratura em jovens. No caso descrito, o tratamento com bisfosfonato resultou em bom controle clínico da doença óssea, além de estabilidade radiológica das lesões.

**Palavras-chave:** Doenças ósseas metabólicas. Fraturas espontâneas. Demência frontotemporal.

### ABSTRACT

**Objective:** To report the case of a young man with multiple fractures diagnosed with Nasu-Hakola disease (NHD). **Methodology:** medical record review, interview with patient and mother and literature review. **Results:** a 33-year-old patient suffered four fractures due to bone fragility in metatarsal, wrists and ankle, in addition to behavioral changes, evolving with frontal dementia. Bone densitometry revealed decreased bone mass, however, no causes of secondary osteoporosis were found. Long bone radiographs revealed multiple metaepiphyseal cystic osteolytic lesions in the lower and upper limbs. The patient had a behavioral change, evolving with frontal dementia. In view of several fractures and early dementia, the hypothesis of NHD was raised, a rare autosomal recessive condition that courses with polycystic lipomembranous osteodysplasia with sclerosing leucoencephalopathy. Inactivating mutations of *TREM2* and *TYROBP* genes represent the molecular etiology, but the pathophysiology is unknown. There is no established treatment. However, bisphosphonate was started empirically 8 years ago, with no new fractures, which is surprising given the rapid evolution of bone disease described in the literature. **Conclusion:** NHD is a rare cause of fracture in young people. In the case described, treatment with bisphosphonate resulted in good clinical control of the bone disease, in addition to radiological stability of the lesions.

**Keywords:** Bone Diseases, Metabolic. Fractures, Spontaneous. Frontotemporal Dementia.

**Autor correspondente:** Pedro Nogueira Damasceno Neto, Rua Coronel Alves Teixeira, 1388, Dionísio Torres, Fortaleza, Ceará, Brasil. CEP: 60135-208. E-mail: pedronogueiradn@yahoo.com.br

**Conflito de interesses:** Não há qualquer conflito de interesses por parte de qualquer um dos autores.

Recebido em: 25 Out 2022; Revisado em: 03 Ago 2023; Aceito em: 04 Jan 2024.

## INTRODUÇÃO

A Doença de Nasu-Hakola (DNH), ou osteodisplasia lipomembranosa policística com leucoencefalopatia esclerosante, foi descrita de forma independente por Nasu et al. (1970 e 1973) no Japão e por Hakola et al. (1970) na Finlândia.<sup>1</sup> É uma doença rara (1/1.000.000 nascidos vivos), de herança autossômica recessiva, caracterizada por demência precoce e alterações de personalidade na meia-idade acompanhadas por anormalidades ósseas.<sup>2</sup> Mutações inativadoras dos genes *TREM2* (*Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2*) e *TYROBP* (*TYRO protein tyrosine kinase binding protein*) representam a etiologia molecular, porém a fisiopatologia das lesões ósseas e neurológicas é pouco conhecida.<sup>3</sup> Além disso, não há tratamento estabelecido.<sup>4</sup>

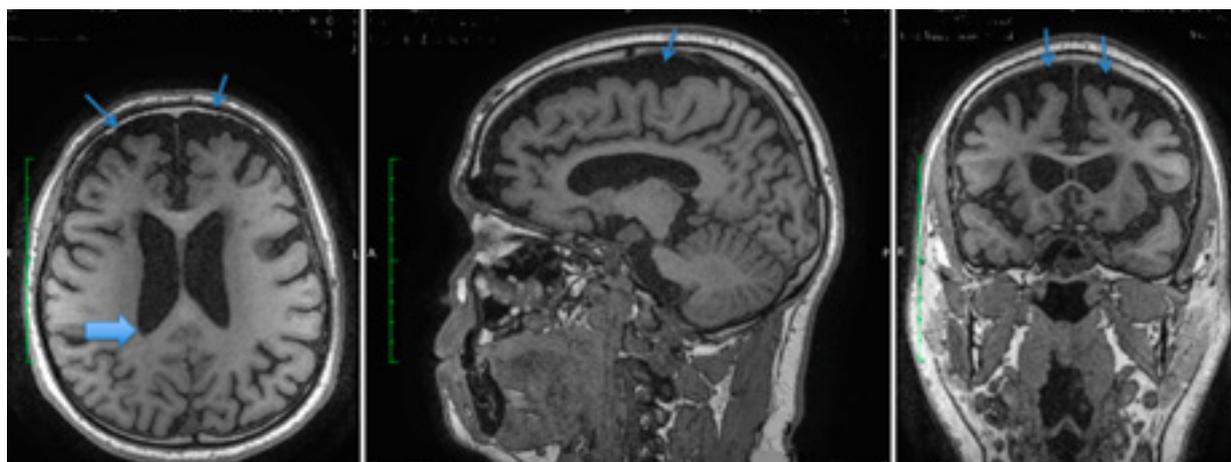
Nesse estudo, descrevemos um paciente com doença de Nasu-Hakola em acompanhamento em nosso serviço há 8 anos, enfatizando a evolução das lesões ósseas e das alterações neuropsiquiátricas manifestadas pelo paciente.

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 33 anos, foi encaminhado para investigação de múltiplas fraturas. Apresentou fratura de tornozelo direito aos 26 anos após queda de escada, seguida de fratura do punho direito aos 28 anos, fratura do tornozelo direito aos 30 anos e uma segunda fratura de punho direito aos 33 anos, estas após queda da própria altura. Foi, então, iniciado tratamento com alendronato 70 mg/semana e o paciente foi encaminhado a este serviço. Associado ao quadro esquelético, apresentava alteração de comportamento, agressividade, medo, alucinações auditivas e visuais, prejuízo do sono e da memória recente. Avaliação psiquiátrica revelou demência frontal (pontuação mini-exame do estado mental, 26 de 30).

A tomografia computadorizada (TC) de crânio revelou calcificações nos núcleos da base e a ressonância magnética (RM) de crânio (Figura 1) evidenciou atrofia cortical global, com predomínio frontal.

**Figura 1.** Ressonância magnética de encéfalo do paciente com síndrome de Nasu-Hakola, 33 anos, evidenciando atrofia cortical difusa, sobretudo bifrontal, dilatação ventricular e alteração da substância branca periventricular.



As radiografias de membros superiores e inferiores (Figura 2) revelaram lesões líticas, irregulares, algo insuflantes, em favo de mel localizadas em falanges e carpos nas mãos, rádio, ulna e punhos; sequela de fratura em rádio direito; aumento do padrão trabecular ósseo da cabeça/colo femoral e nas porções metafisárias dos ossos longos dos membros inferiores bilateralmente e osteopenia difusa. A RM de punho e tornozelo (Figura 3) evidenciou destruição do trabeculado ósseo em regiões meta-epifisárias por lesões ricas em gordura e sequela de fratura patológica em talus e rádio direito.

A densitometria óssea revelou massa óssea normal em

coluna lombar e quadril, porém diminuída no rádio distal (Tabela 1).

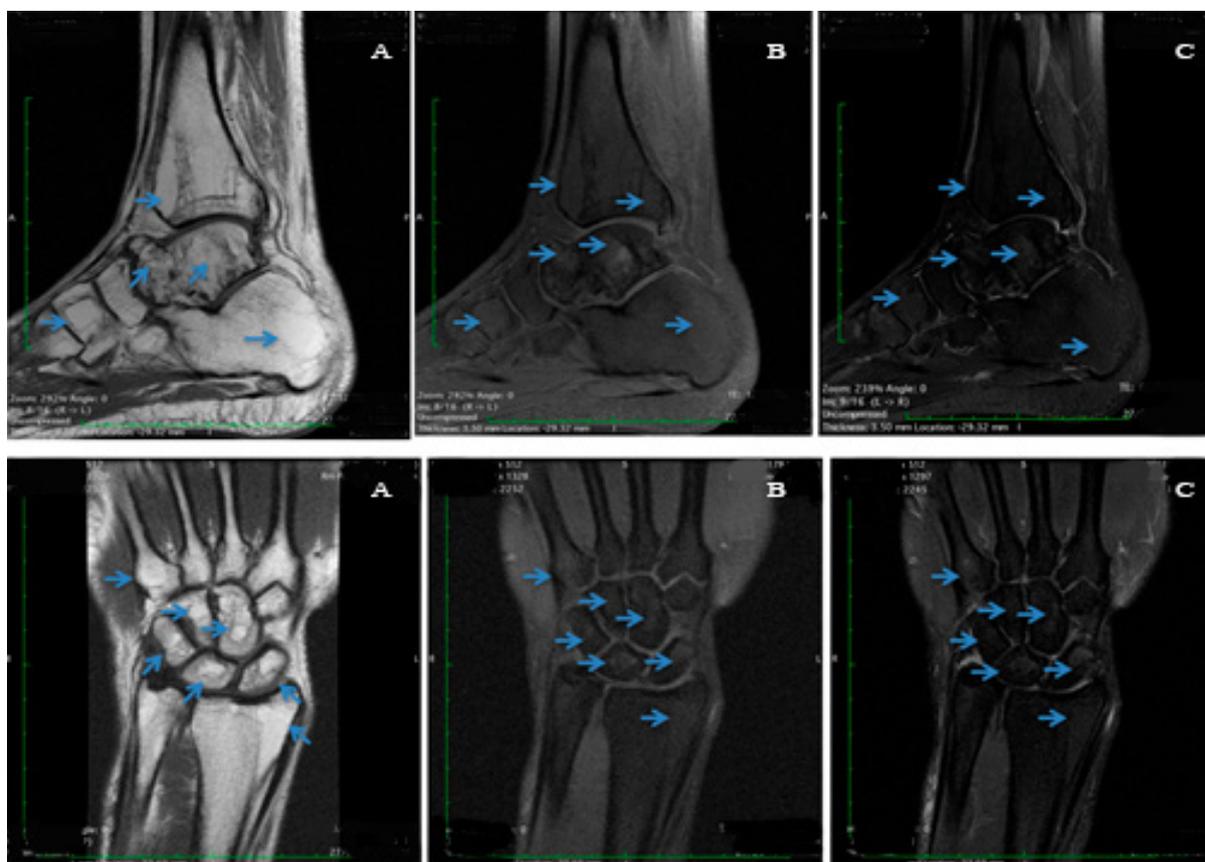
A investigação de causas secundárias de osteoporose resultou normal; cálcio total 9,6 mg/dL, cálcio iônico 1,3 mmol/L, fósforo 3,2 mg/dL, magnésio 1,8 mg/dL, 25-hidroxi-vitamina D 38 ng/mL, PTH 42 pg/mL, fosfatase alcalina 51 U/L, TGO 34 U/L, TGP 54 U/L, GGT 76 U/L, creatinina 0,9 mg/dL, proteína C reativa 0,07 mg/dL, testosterona total 680 ng/dL, hemograma e eletroforese de proteínas séricas normais.

Quanto aos antecedentes familiares, pais primos em primeiro grau. Nega casos de fraturas ou demência na família.

**Figura 2.** Radiografia de mão (A), tornozelo (B) e antebraço direito (C) do paciente com síndrome de Nasu-Hakola evidenciando cistos ósseos.



**Figura 3.** Ressonância magnética de tornozelo e punho do paciente com síndrome de Nasu-Hakola evidenciando os cistos ósseos com conteúdo lipídico com hipersinal na sequência T1 sem supressão de gordura (A), hipossinal nas sequências T1 com supressão de gordura (B) e T2 com supressão de gordura.



Diante das múltiplas fraturas com lesões ósseas císticas, associado à demência precoce, foi levantada a hipótese de doença de Nasu-Hakola (DNH). Apesar do escasso conhecimento sobre a fisiopatologia das lesões ósseas nessa doença, foi optado por manter a prescrição de bisfosfonato e observar a evolução clínica do paciente.

Atualmente, o paciente encontra-se em seguimento regular há 8 anos, idade de 41 anos, e não apresentou novas fraturas.

A avaliação densitométrica revelou ganho de massa óssea em todos os sítios ósseos, porém, no último exame, observamos perda em coluna lombar (Tabela 1). Aos exames de imagem, houve estabilidade das lesões císticas no punho (Figura 4) e no tornozelo. Apresentou, no entanto, piora neurológica, manifestando dificuldade para deambular, desorientação em tempo e espaço, perda da memória recente, ecolalia e choro fácil, além de comportamentos socialmente inapropriados.

**Tabela 1.** Evolução densitométrica do paciente com síndrome de Nasu-Hakola durante o tratamento com bisfosfonato.

Período tratamento	Coluna (L1-L4)			Colo do fêmur			Fêmur total		
	DMO g/cm <sup>2</sup>	Z	Δ	DMO g/cm <sup>2</sup>	Z	Δ	DMO g/cm <sup>2</sup>	Z	Δ
Basal	1,292	+1,4	-	0,952	-0,3	-	1,106	+0,6	
5 anos	1,377	+1,3	+6,5%	0,981	-0,4	+3,0%	1,161	+0,6	+4,9%
8 anos	1,296	+0,7	-6%	1,042	+0,1	+6,2%	1,130	+0,4	+2,7%

Legenda: DMO: densidade mineral óssea.

**Figura 4.** Evolução da ressonância magnética de punho direito do paciente com síndrome de Nasu-Hakola em sequência T1 sem supressão de gordura, basal (A) e após 5 anos de tratamento (B), demonstrando que não houve progressão das lesões císticas com tratamento com bisfosfonato.



## DISCUSSÃO

A DNH ou osteodisplasia lipomembranosa policística com leucoencefalopatia esclerosante (OLPLE) é caracterizada pelo surgimento de cistos ósseos na adolescência, acompanhada de síndrome do lobo frontal de início precoce e demência progressiva pré-senil.<sup>2</sup>

O primeiro estágio da doença é latente. Isso é seguido por uma fase óssea a partir dos 20 anos, manifestada por dor e discreto edema nos tornozelos e pés, após esforços ou pequenos traumas, evoluindo para fraturas patológicas na idade média de 27 anos (18 a 33 anos). Durante essa fase, o exame radiológico revela múltiplas lesões ósseas de aspecto cístico no osso trabecular meta-epifísario, mais visíveis nos dedos, ossos do carpo e tarso. Essas lesões são preenchidas

por material lipídico. TC e RM são úteis para o diagnóstico preciso dessas lesões. A consolidação das fraturas ocorre normalmente.<sup>4,5</sup>

Concomitantemente às anomalias esqueléticas, desenvolve-se uma fase neurológica de início precoce (32 a 52 anos) caracterizada por mudanças insidiosas de personalidade, perda progressiva de julgamento e suas consequências sociais, incluindo divórcio, desemprego e problemas financeiros. Subsequentemente, se instala o quadro completo de síndrome do lobo frontal com perda do julgamento, euforia, falta de inibições sociais e dificuldade de concentração. Os distúrbios da memória, menos graves, têm início na mesma idade. Distúrbios da função cortical superior, como afasia motora, agrafia, acalculia e apraxias se manifestam nesse estágio. Aos 30 anos, crises convulsivas são comuns.<sup>4,5</sup>

Em seguida, advém uma fase neurológica tardia (42 a 60 anos) caracterizada por demência profunda e progressão para estado vegetativo. A morte ocorre na quarta ou quinta década de vida, geralmente em decorrência de infecções.<sup>4,5</sup>

Os exames de imagem do sistema nervoso central (SNC) revelam atrofia cerebral (ventrículos dilatados, atrofia dos gânglios da base e do tálamo, sulcos proeminentes) de grau variável, evidente antes dos sintomas neuropsiquiátricos. Calcificações bilaterais dos gânglios da base são frequentes. À RM, nas imagens em T2, é encontrada intensidade de sinal aumentada da substância branca após o aparecimento dos sintomas neurológicos.<sup>6</sup>

Alterações na via de sinalização *TREM2/TYROBP* estão envolvidas no mecanismo de disfunção celular da doença. A proteína *TREM2* é um imunorreceptor transmembrana expresso em macrófagos, osteoclastos, células dendríticas e micróglia, que forma um complexo receptor de sinalização

com a proteína TYROBP. O complexo TREM2/TYROBP exerce importante função na fagocitose de células apoptóticas pela micróglia, assim como na osteoclastogênese e regulação da massa óssea. Disfunção dessa via de sinalização modifica a função microglial primária e a remodelação óssea.<sup>7,8</sup>

O primeiro relato da associação das mutações do gene *TYROBP* com a DNH data de 2000. Foi observado demência pré-senil com cistos ósseos em pacientes finlandeses carreadores de mutações inativadoras do *TYROBP*.<sup>4</sup> Subsequentemente foi encontrada associação com mutações no gene *TREM2* em famílias com DNH.<sup>9</sup> Desde então, múltiplas mutações levando à incapacidade da proteína TREM2 para acoplar à TYROBP foram associadas com a DNH.<sup>10,11</sup>

O diagnóstico deve ser suspeitado diante da combinação de doença óssea, síndrome do lobo frontal e demência pré-senil, sendo estabelecido com a identificação de variantes patogênicas nos genes *TREM2* ou *TYROBP*.<sup>5</sup>

Fora da Finlândia e do Japão, as mutações no *TREM2* parecem ser mais frequentes.<sup>12</sup> Algumas variantes clínicas da doença cursam com demência e síndrome do lobo frontal típicas da DNH sem manifestações ósseas.<sup>13</sup> Portanto, a DNH deve ser considerada em todos os casos de demência de início precoce de origem desconhecida.<sup>5</sup>

Nesse paciente, o quadro de múltiplas fraturas tornou imperativa a investigação de causas secundárias de osteoporose. De fato, foi detectada baixa densidade mineral óssea no rádio distal, entretanto esse achado se deveu à presença dos cistos ósseos epifisários típicos da DNH. A associação de cistos ósseos e alterações neurológicas permitiu fazer o diagnóstico clínico de DNH. Além disso, os exames de imagem do SNC revelaram atrofia cerebral, calcificações bilaterais dos gânglios da base e intensidades de sinal aumentadas da substância branca cerebral em T2, compatíveis com esse diagnóstico. Ainda não foi possível realizar o estudo genético.

De acordo com a literatura, crises convulsivas são frequentes a partir da idade de 30 anos.<sup>4</sup> Entretanto, o paciente apresenta atualmente 41 anos e nunca apresentou convulsões.

## REFERÊNCIAS

1. Hakola HP, Järvi OH, Sourander P. Osteodysplasia polycystica hereditaria combined with sclerosing leucoencephalopathy, a new entity of the dementia praesentis group. *Acta Neurol Scand.* 1970;46(S43):79-80.
2. Pekkarinen P, Hovatta I, Hakola P, Järvi O, Kestilä M, Lenkkeri U, et al. Assignment of the locus for PLO-SL, a frontal-lobe dementia with bone cysts, to 19q13. *Am J Hum Genet.* 1998;62(2):362-72.
3. Paloneva J, Kestilä M, Wu J, Salminen A, Böhlting T, Ruotsalainen V, et al. Loss-of-function mutations in TYROBP (DAP12) result in a

Apenas tratamento sintomático é descrito. Nenhuma terapia para atrasar ou interromper a progressão da doença é descrita.<sup>5</sup> Os bisfosfonatos são usados classicamente no tratamento da osteoporose que inibem a atividade osteoclástica e a reabsorção óssea. Entretanto, existem algumas poucas evidências de estabilização do crescimento de cistos ósseos aneurismáticos e de tumores ósseos benignos com o uso de ácido zoledrônico.<sup>14,15</sup> Por essa razão, optamos por manter empiricamente o tratamento com alendronato no paciente descrito e observar sua resposta clínica. Consideramos surpreendente a ausência de novas fraturas em paciente com fragilidade esquelética documentada. Esse paciente sofreu três fraturas de baixo impacto em um intervalo de cinco anos (entre 28 e 33 anos) e, após 8 anos de acompanhamento em uso regular de alendronato, não houve recorrência de fraturas. Além disso, observamos estabilidade das lesões ósseas ao estudo radiológico.

É importante ressaltar que o tratamento com bisfosfonatos não está descrito na DNH, tendo sido iniciado de forma empírica neste paciente. É curiosa a boa evolução óssea nesse caso, sugerindo efeito benéfico dos bisfosfonatos na fisiopatologia dessa doença por minimizar a atividade osteoclástica e, conseqüentemente, a remodelação óssea anômala, impedindo a progressão das lesões císticas.

## CONCLUSÃO

A DNH é uma causa rara de fratura em indivíduos jovens associada a demência de início precoce. Não há tratamento estabelecido. O uso empírico de bisfosfonato (alendronato) nesse paciente resultou em ausência de novas fraturas e estabilidade radiológica óssea, podendo representar uma alternativa terapêutica nessa doença.

## CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O trabalho foi conduzido de acordo com os critérios estabelecidos pela Declaração de Helsinki (Bull World Health Organ. 2001;79:373-374) tendo sido submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal do Ceará (parecer 5.678.602).

presenile dementia with bone cysts. *Nat Genet.* 2000;25(3):357-61.

4. Paloneva J, Autti T, Hakola P, et al. Polycystic Lipomembranous Osteodysplasia with Sclerosing Leukoencephalopathy (PLOS) 2002 [Atualizado em 2020]. Em: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024.

5. Shboul M, Roschger P, Ganger R, Paschalis L, Rokidi S, Zandieh S, et al. Bone matrix hypermineralization associated with low bone turnover in a case of Nasu-Hakola disease. *Bone.* 2019;123:48-55.

6. Araki T, Ohba H, Monzawa S, Sakuyama K, Hachiya J, Seki T, et al. Membranous lipodystrophy: MR imaging appearance of the brain. *Radiology*. 1991;180(3):793-97.
7. Dardiotis E, Siokas V, Pantazi E, Dardioti M, Rikos D, Xiromerisiou G, et al. A novel mutation in TREM2 gene causing Nasu-Hakola disease and review of the literature. *Neurobiol Aging*. 2017;53:194.e13-194.e22.
8. Errichiello E, Dardiotis E, Mannino F, Paloneva J, Mattina T, Zuffardi O. Phenotypic Expansion in Nasu-Hakola Disease: Immunological Findings in Three Patients and Proposal of a Unifying Pathogenic Hypothesis. *Front Immunol*. 2019;10:1685.
9. Paloneva J, Manninen T, Christman G, Hovanes K, Mandelin J, Adolfsson R, et al. Mutations in two genes encoding different subunits of a receptor signaling complex result in an identical disease phenotype. *Am J Hum Genet*. 2002;71(3):656-62. Correção em: *Am J Hum Genet*. 2003;72(1):225.
10. Xing J, Titus AR, Humphrey MB. The TREM2-DAP12 signaling pathway in Nasu-Hakola disease: a molecular genetics perspective. *Res Rep Biochem*. 2015;5:89-100
11. Dash R, Choi HJ, Moon IS. Mechanistic insights into the deleterious roles of Nasu-Hakola disease associated TREM2 variants. *Sci Rep*. 2020;10(1):3663.
12. Klünemann HH, Ridha BH, Magy L, Wherrett JR, Hemelsoet DM, Keen RW, et al. The genetic causes of basal ganglia calcification, dementia, and bone cysts: DAP12 and TREM2. *Neurology*. 2005;64(9):1502-07.
13. Le Ber I, De Septenville A, Guerreiro R, Bras J, Camuzat A, Caroppo P, et al. Homozygous TREM2 mutation in a family with atypical frontotemporal dementia. *Neurobiol Aging*. 2014;35(10):2419.e23-2419.e25.
14. Simm PJ, O'Sullivan M, Zacharin MR. Successful treatment of a sacral aneurysmal bone cyst with zoledronic acid. *J Pediatr Orthop*. 2013;33(5):e61-e64.
15. Cornelis F, Truchetet ME, Amoretti N, Verdier D, Fournier C, Pillet O, et al. Bisphosphonate therapy for unresectable symptomatic benign bone tumors: a long-term prospective study of tolerance and efficacy. *Bone*. 2014;58:11-16.

**Como citar:**

Damasceno PN Neto, Vieira CA, Barretos AR, d'Alva CB. Doença de Nasu-Hakola: causa rara de fratura e demência precoce. *Rev Med UFC*. 2024;64(1):e82034.