

Mielopatia torácica por calcificação do ligamento amarelo cursando com hiperproteínoorraquia e resposta à corticoterapia: relato de caso

Flávia Yuri Shiguematsu¹, Elaine Cristina Caon de Souza¹, Adriana Fontes Zimmermann²,
Gláucio Ricardo Werner Castro³, Ivânio Alves Pereira⁴, Fabricio Souza Neves⁴

RESUMO

Calcificação e ossificação do ligamento amarelo ou do ligamento longitudinal posterior são causas de mielopatia compressiva, mais frequentes nos níveis torácicos inferiores e bastante raras em populações ocidentais. A descompressão cirúrgica é a única terapia proposta, mas a doença costuma ser progressiva e sua recorrência após a cirurgia não é incomum. Mediadores inflamatórios podem ter algum papel na progressão da mielopatia compressiva, mas não se tem notícia de qualquer proposta de abordagem terapêutica envolvendo agentes anti-inflamatórios. Neste contexto, relatamos um caso de mielopatia compressiva por calcificação do ligamento amarelo em que se observou hiperproteínoorraquia e resposta à corticoterapia. Tais informações são inéditas e podem fornecer novas ideias para a compreensão da doença.

Palavras-chave: ligamento amarelo, ossificação do ligamento longitudinal posterior, compressão da medula espinal, líquido cefalorraquidiano.

© 2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

INTRODUÇÃO

A calcificação e a ossificação do ligamento amarelo (CLA e OLA, respectivamente) ou do ligamento longitudinal posterior (LLP) da coluna são condições frequentemente descritas em países do extremo oriente, onde são causas comuns de mielopatia compressiva, geralmente em nível torácico. Porém, essa desordem é extremamente rara em populações ocidentais, nas quais apenas as mielopatias ou radiculopatias degenerativas, cervical e lombar são comumente encontradas.¹ Os mecanismos fisiopatológicos dessa condição e as razões de sua peculiar prevalência em países orientais são, em grande parte, desconhecidos. É provável que a hipertrofia dos ligamentos possa iniciar-se em resposta a estresse mecânico, mas em pacientes com fatores predisponentes genéticos ou sistêmicos esse processo progride com hiperplasia ligamentar, neoformação vascular, metaplasia cartilaginosa, calcificação e, finalmente, substituição por osso

compacto.² A expressão local de fatores de crescimento, como as proteínas morfogênicas ósseas (BMP)³ e o fator transformador de crescimento- β (TGF- β),⁴ pode ser um ator predisponente. Portanto, é possível sugerir um papel para as citocinas na progressão da calcificação e da ossificação dos ligamentos do canal medular, mas não se tem notícia de qualquer proposta de intervenção terapêutica para atuar nesses elementos.

Neste contexto, relatamos o caso de uma paciente afetada por mielopatia torácica compressiva causada por CLA, uma doença rara em nossa população. Consentimento informado foi obtido da paciente para publicação de dados e imagens relativos ao caso. Embora já exista um relato prévio na literatura brasileira,¹ nosso caso é de particular relevância porque nele o diagnóstico inicial de lúpus eritematoso sistêmico (LES) conduziu à observação de hiperproteínoorraquia e resposta à corticoterapia. Estes achados nunca foram descritos na literatura médica, e podem contribuir para a compreensão desta entidade mórbida.

Recebido em 24/01/2011. Aprovado em 05/03/2012. Os autores declaram a inexistência de conflito de interesse.
Serviço de Reumatologia, Hospital Governador Celso Ramos.

1. Residente em Clínica Médica, Hospital Governador Celso Ramos

2. Mestre em Ciências Médicas, Universidade Federal do Paraná – UFPR; Médica Reumatologista, Hospital Governador Celso Ramos

3. Mestre em Ciências Médicas, Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC; Médico Reumatologista, Hospital Governador Celso Ramos

4. Doutor em Reumatologia, Universidade de São Paulo – USP; Médico Reumatologista, Hospital Governador Celso Ramos

Correspondência para: Fabricio Souza Neves. Rua Irmã Benwarda, 297 – Centro. Florianópolis, SC, Brasil. CEP: 88015-270. E-mail: nevesfab@bol.com.br

RELATO DE CASO

Nossa paciente é uma mulher de 47 anos, que compareceu ao serviço de emergência apresentando paralisia espástica de ambos os membros inferiores, iniciado cinco dias antes, sem história de trauma. Ao exame físico, apresentava força grau 0 em membros inferiores com hiperreflexia e clônus, anestesia abaixo do nível T10 e exantema eritematoso facial, predominante nas regiões malares e sobre a ponte nasal, porém também presente nas regiões frontal e perioral, com telangiectasias e algumas pequenas pústulas presentes (Figura 1). Apresentava também *diabetes mellitus* tipo 2 e hipertensão arterial sistêmica, para os quais fazia uso de metformina e captopril havia cinco anos. Seu Índice de Massa Corporal era 35. Exames complementares foram realizados na emergência, sem anormalidades na tomografia computadorizada da coluna e do crânio. Realizou-se punção lombar com análise do líquido, evidenciando importante hiperproteinorraquia (784 mg/dL), com leve hiper celularidade (10 células/mm³, linfomonocitários). Fator antinuclear (FAN) era positivo com título 1/80, padrão pontilhado fino. O diagnóstico de LES com mielite transversa inflamatória foi proposto, e a terapia com pulso de metilprednisolona 1 g/dia por três dias foi iniciada de imediato. Anticoagulação com enoxaparina também foi iniciada, considerando-se a possibilidade de mielopatia isquêmica como diagnóstico alternativo.

Observou-se importante melhora, com desaparecimento do clônus no dia seguinte e recuperação da força. Dez dias depois, a paciente apresentava força grau 3 em ambos os membros inferiores, quando uma nova análise do líquido demonstrou



Figura 1
Exantema facial eritematoso predominante nas regiões malares, porém apresentando telangiectasias e algumas pústulas, além de comprometimento também da região frontal.

níveis proteicos quase normais (60 mg/dL). A procura por bandas oligoclonais foi negativa, assim como a pesquisa de HTLV-I, HTLV-II, *Schistosoma mansoni*, bactérias, micobactérias e fungos.

Entretanto, além do exantema facial e do FAN em baixo título, não havia outros critérios para LES. Anti-DNA, anti-Sm, hemograma, creatinina, sedimento urinário e complemento sérico apresentavam-se normais, assim como velocidade de hemossedimentação e proteína C-reativa, e não havia evidências de neuropatia periférica. Anticorpos anticardiolipina e anticoagulante lúpico não foram encontrados, e um ecocardiograma revelou-se normal. A biópsia cutânea identificou rosácea, e o diagnóstico de LES foi definitivamente descartado.

Imagens de ressonância magnética (RM) do crânio apresentaram-se normais, tornando o diagnóstico de esclerose múltipla pouco provável. Porém, a RM da coluna revelou, então, hipertrofia do ligamento amarelo entre os níveis T2–T10 com compressão medular (Figura 2). A anticoagulação foi



Figura 2
Ressonância magnética da coluna vertebral em T2, evidenciando hipertrofia do ligamento amarelo com compressão da medula espinhal em nível T10 (seta).

suspensa e realizou-se laminectomia descompressiva, com melhora adicional da força em membros inferiores. A biópsia do ligamento amarelo revelou tecido hipertrófico com vários focos de hialinização e calcificação. Esse padrão definiu o diagnóstico de CLA como a causa da mielopatia compressiva da paciente. Os níveis séricos de cálcio, fósforo e hormônio paratireoideano estavam normais. As radiografias de mãos, punhos e joelhos não revelaram condrocalcinose, e não havia história de episódios de artrite. Um ano após a cirurgia, a paciente permanecia assintomática do ponto de vista neurológico, com persistência da rosácea facial.

DISCUSSÃO

A CLA provavelmente representa um estágio inicial da OLA, e essas condições estão intimamente relacionadas àquelas que afetam o LLP, a calcificação do LLP (CLLP) e a ossificação do LLP (OLLP). A OLLP é mais extensamente investigada.

Tanto CLLP quanto OLLP são provavelmente doenças multifatoriais nas quais interagem complexos fatores genéticos e ambientais. Polimorfismos nos genes 11A2 e 6A1 do colágeno estão associados à OLLP. O papel dos colágenos VI ou XI nesta condição ainda é incerto, mas supõe-se que eles podem servir como o arcabouço cuja predisposição propiciada por tais mutações permite aos condrócitos elaborar o processo de ossificação.

Existem dois modelos em animais para a OLLP. O camundongo *tiptoe walking* é um mutante naturalmente existente que exhibe extensa calcificação heterotópica. Ele apresenta uma única mutação no gene da enzima nucleotídeo pirofosfatase, que regula a calcificação fisiológica de tecidos por meio da produção de pirofosfatos.³ O rato de Zucker, um modelo animal para obesidade, dislipidemia e hiperinsulinemia, também desenvolve ossificação dos ligamentos medulares.

A expressão local de citocinas e fatores de crescimento também tem sido descrita na OLLP. A BMP-2 e o TGF- β têm sido mais intensivamente investigados, e estão presentes na matriz tecidual adjacente aos ligamentos ossificados.⁴ Por isso, a principal hipótese para a fisiopatologia da OLLP é que o estresse mecânico é convertido em uma resposta biológica de indução à produção inadequada de citocinas específicas que agem como fatores de crescimento, levando à calcificação e à ossificação de fibras colágenas patologicamente predispostas nos ligamentos da coluna vertebral.⁵

Na maior parte dos casos relatados, encontra-se um quadro totalmente desenvolvido de ossificação ligamentar no momento do diagnóstico. No entanto, provavelmente existem estágios de transição entre o ligamento normal e a ossificação completa.

A hipertrofia do LLP é considerada a precursora da OLLP. Mizuno *et al.*² sugeriram que a HLLP é substituída por osso lamelar quando um indivíduo em que ocorreu HLLP por processo degenerativo de causas mecânicas tem fatores genéticos que propiciam o surgimento de calcificação secundária e a progressiva ossificação. Em estudos histológicos com HLLP, a hiperplasia e a metaplasia do ligamento são descritas, assim como áreas focais de calcificação, onde depósitos de pirofosfato de cálcio di-hidratado e hidroxiapatita de cálcio são comuns.⁶ Esses achados apoiam a hipótese de que a OLLP é uma doença progressiva com diferentes estágios, descrita como OLLP "em evolução" por Epstein.⁷ Essa doença provavelmente cursa com progressiva hipertrofia ligamentar, neoformação vascular, metaplasia cartilaginosa dos ligamentos, calcificação com depósitos de cristais e, finalmente, ossificação dos ligamentos no interior do canal medular. De forma resumida, Okada *et al.*⁸ descreveram que inicialmente o ligamento se hipertrofia e se calcifica antes de, então, ossificar-se.

Por razões didáticas, poderíamos denominar essas quatro condições (OLLP, CLLP, OLA e CLA) sob uma única denominação de grupo, como doença dos ligamentos do canal medular (DLCM). Essas condições são causa frequente de mielopatia compressiva em países do extremo oriente. Sua prevalência alcança 3,6% na Coreia do Sul⁹ e 2,8% em Taiwan.¹⁰ Afetam principalmente a medula nos níveis torácicos inferiores, causando paraplegia espástica progressiva. A descompressão cirúrgica é a única terapia, e o prognóstico neurológico é tanto melhor quanto mais curto for o tempo até a realização da cirurgia.¹¹ No maior estudo epidemiológico sobre mielopatia torácica realizado no Japão,¹² a OLA foi responsável por 56% dos casos, seguido da OLLP (11%) ou da associação de ambas as condições (9%). Hérnias discais (11%) ou osteófitos (8%) foram causas menos comuns de compressão medular nesse nível.¹² Pacientes com diversos distúrbios metabólicos, incluindo hipoparatireoidismo, raquitismo hipofosfatêmico e *diabetes mellitus* tipo 2, têm prevalência maior de DLCM que a população geral. Estudos recentes têm se concentrado no fato de que a obesidade e o *diabetes mellitus* tipo 2 são fatores de risco independentes para o surgimento da DLCM, provavelmente em razão da hiperinsulinemia.⁵

Com relação aos distúrbios correlatos, a hiperostose esquelética difusa idiopática (DISH), ao contrário da DLCM, é mais comum em caucasianos e rara em populações orientais, consistindo basicamente em ossificação do ligamento longitudinal anterior da coluna, fora do canal medular. Apesar dessas diferenças, compartilha com a DLCM dois fatores de risco: obesidade e *diabetes mellitus*. Por outro lado, destaca-se que as doenças que afetam o LLP e o ligamento amarelo ocorrem, ambas, preferencialmente

na mesma população (asiáticos), compartilham os fatores de risco e têm achados histológicos e histoquímicos muito semelhantes, o que nos leva a considerá-las em conjunto.⁵

Uma vez que o caso aqui relatado não apresentava ossificação à biópsia, seria possível questionar se os depósitos de cálcio encontrados poderiam ser atribuídos a outra doença de depósito. De fato, alguns autores relataram casos de mielopatia provocada por CLA, particularmente em países ocidentais, como se fossem causadas pela doença de depósito de cristais de pirofosfato de cálcio di-hidratado (DDCPC).¹³ No entanto, depósitos de pirofosfato de cálcio nos ligamentos da coluna, na maioria desses casos, também poderiam ser atribuídos aos processos de metaplasia e calcificação observados na DLCM. Condrócitos nessas condições produzem pirofosfato inorgânico que se liga ao cálcio ionizado, depositando-se nas fibras colágenas.⁵ Depósitos focais de pirofosfato de cálcio ao longo do ligamento hipertrofiado são achados comuns na DLCM.⁶ É particularmente relevante o fato de que a disfunção da enzima nucleotídeo pirofosfatase tenha um possível papel na patogênese da DLCM.³ Notavelmente, em uma revisão de 25 casos de mielopatia compressiva atribuídos à DDCPC relatados na literatura, apenas nove (35%) tinham evidências de artrite periférica atribuídas à DDCPC.¹⁴ Portanto, a maioria dos demais casos poderiam ser, na verdade, exemplos de depósitos ligamentares de pirofosfato de cálcio devido à DLCM, em vez de verdadeira DDCPC.

Em nosso caso, não havia evidência clínica ou radiológica de DDCPC; a paciente apresentava obesidade e *diabetes mellitus* tipo 2, ambos fatores de risco para DLCM, e a biópsia revelou importante hipertrofia do ligamento amarelo, com depósitos focais de cálcio sobre áreas de metaplasia cartilaginosa. Esses achados são fortes evidências de que a DLCM é a causa primária dos depósitos de cálcio sobre os ligamentos hipertrofiados e metaplasia, e não de que o depósito de cálcio seja a causa inicial da doença ligamentar. No entanto, a DLCM parece ser muito rara em países ocidentais, onde a mielopatia compressiva torácica é muito menos comum que as estenoses do canal medular cervical ou lombar de natureza espondilótica degenerativa.¹⁵ A DLCM não foi sequer suspeitada na abordagem inicial de nosso caso, e o diagnóstico presumido de LES levou-nos a proceder à análise do líquido e à corticoterapia, que promoveu dramática melhora dos sintomas. E isto nos leva a observações intrigantes.

Ao melhor do nosso conhecimento, este é o primeiro relato de anormalidade líquórica em um caso de DLCM, apesar de o comprometimento da dura-máter ser reconhecido nesses casos.¹⁶ O achado de significativa hiperproteinorraquia sugere a relevância do processo inflamatório na patogênese da DLCM. É possível que alguns mediadores inflamatórios atuem como fatores de crescimento

para os ligamentos espinhais, levando à ossificação.¹⁷ Ademais, esta é, aparentemente, a primeira descrição de uma abordagem terapêutica de mielopatia por DLCM incluindo corticoterapia em altas doses antes da descompressão cirúrgica.

Em nosso caso, a laminectomia foi realizada duas semanas após o início dos sintomas, o que representa um atraso significativo, embora tenha-se obtido um excelente resultado. Além disso, nosso caso tinha início agudo dos sintomas compressivos, o que é considerado um sinal de mau prognóstico. Na série de Fong *et al.*,⁶ de Singapura, pacientes com mielopatia aguda tiveram persistência de sintomas, com incapacidade de marcha, apesar da descompressão cirúrgica e da fisioterapia de reabilitação. Por isso, acreditamos que a corticoterapia tenha atuado em nosso caso como uma terapia de “ponte”, permitindo alívio da compressão medular até a realização de descompressão definitiva por cirurgia. Nosso relato dá suporte ao uso de corticosteroides em casos de mielopatia compressiva por DLCM, nas situações em que a neurocirurgia não está acessível de imediato.

Além disso, apesar da melhora após o tratamento cirúrgico, a DLCM usualmente progride em longo prazo. Em uma revisão de oito estudos, Inamasu *et al.*⁵ observaram progressão radiológica em 36%–86%, com recorrência clínica da mielopatia compressiva em 2%–53% dos casos.⁵ Diante disso, questiona-se se a terapia anti-inflamatória de manutenção, no pós-operatório, poderia reduzir a recorrência da doença e, neste caso, quais pacientes poderiam beneficiar-se desta terapia.

Finalmente, poderíamos questionar se a dermatose pustulosa de nossa paciente teria alguma relação com o desencadeamento da DLCM. Um caso de síndrome SAPHO (sinovite, acne, pustulose, hiperostose e osteíte) em associação à DLCM já foi descrito.¹⁸ Nosso caso é o primeiro relato de DLCM em associação a rosácea. A pequena experiência de um único caso não permite qualquer conclusão definitiva, mas é possível supor que pacientes com dermatoses pustulosas e DLCM poderiam representar um grupo particular no qual mediadores inflamatórios seriam os principais causadores de hipertrofia ligamentar e de sua progressiva ossificação.

Sugerimos que alguns casos de DLCM levando à mielopatia torácica são dependentes de fenômenos inflamatórios e, portanto, responsivos à corticoterapia, que poderia ser útil quando a descompressão cirúrgica não puder ser realizada imediatamente, uma vez que o prognóstico final depende do tempo total de duração dos sintomas associados à compressão medular. Uma relação entre DLCM e dermatoses pustulosas pode ser teorizada, mas devido à escassez de casos dessa entidade em nosso meio, gostaríamos de registrar esta ideia para que pudesse ser averiguada por estudos posteriores, em países onde tal condição é mais frequente.

REFERENCES

REFERÊNCIAS

1. Gondim J, Ramos Júnior F. Compressão medular torácica em dois níveis por calcificação do ligamento amarelo. *Arq Neuropsiquiatr* 1998; 56(2):312–6.
2. Mizuno J, Nakagawa H, Hashizume Y. Analysis of hypertrophy of the posterior longitudinal ligament of the cervical spine, on the basis of clinical and experimental studies. *Neurosurgery* 2001; 49(5):1091–8.
3. Okawa A, Ikegawa S, Nakamura I, Goto S, Moriya H, Nakamura Y. Mapping of a gene responsible for the two (tip-toe walking Yoshimura), a mouse model of ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine (OPLL). *Mamm Genome* 1998; 9(2):155–6.
4. Tanaka H, Nagai E, Murata H, Tsubone T, Shirakura Y, Sugiyama T *et al.* Involvement of bone morphogenic protein-2 (BMP-2) in the pathological ossification process of the spinal ligament. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40(10):1163–8.
5. Inamasu J, Guiot BH, Sachs DC. Ossification of the posterior longitudinal ligament: an update on its biology, epidemiology, and natural history. *Neurosurgery* 2006; 58(6):1027–39.
6. Fong SY, Wong HK. Thoracic myelopathy secondary to ligamentum flavum ossification. *Ann Acad Med Singapore* 2004; 33(3):340–6.
7. Epstein NE. Ossification of the posterior longitudinal ligament in evolution in 12 patients. *Spine (Phila Pa 1976)* 1994; 19(6):673–81.
8. Okada K, Oka S, Tohge K, Ono K, Yonenobu K, Kosoya T. Thoracic myelopathy caused by ossification of the ligamentum flavum. Clinicopathologic study and surgical treatment. *Spine (Phila Pa 1976)* 1991; 16(3):280–7.
9. Jin BH, Kim YS. Ossification of spinal ligaments. *J Korean Neurosurg Soc* 1991; 20(10):875–84.
10. Wang PN, Chen SS, Liu HC, Fuh JL, Kuo BI, Wang SJ. Ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine. A case-control risk factor. *Spine (Phila Pa 1976)* 1999; 24(2):142–5.
11. Miyakoshi N, Shimada Y, Suzuki T, Hongo M, Kasukawa Y, Okada K *et al.* Factors related to long-term outcome after decompressive surgery for ossification of the ligamentum flavum of the thoracic spine. *J Neurosurg* 2003; 99(3 Suppl):251–6.
12. Aizawa T, Sato T, Tanaka Y, Ozawa H, Hoshikawa T, Ishii Y *et al.* Thoracic myelopathy in Japan: epidemiological retrospective study in Miyagi Prefecture during 15 years. *Tohoku J Exp Med* 2006; 210(3):199–208.
13. Giulioni M, Zucchelli M, Damiani S. Thoracic myelopathy caused by calcified ligamentum flavum. *Joint Bone Spine* 2007; 74(5):504–5.
14. Fye KH, Weinstein PR, Donald F. Compressive cervical myelopathy due to calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease: report of a case and review of the literature. *Arch Intern Med* 1999; 159(2):189–93.
15. Mitra SR, Gurjar SG, Mitra KR. Degenerative disease of the thoracic spine in central India. *Spinal Cord* 1996; 34(6):333–7.
16. Mutukhumar N. Dural ossification in ossification of the ligamentum flavum: a preliminary report. *Spine (Phila Pa 1976)* 2009; 34(24):2654–61.
17. Kawaguchi Y, Furushima K, Sugimori K, Inoue I, Kimura T. Association between polymorphism of the transforming growth factor-beta1 gene with the radiologic characteristic and ossification of the posterior longitudinal ligament. *Spine (Phila Pa 1976)* 2003; 28(13):1424–6.
18. Mulleman D, Mammou S, Griffoul I, Goupille P, Valat JP. Ossification of the posterior longitudinal ligament of the cervical spine and SAPHO syndrome. *J Rheumatol* 2005; 32(7):1361–4.