

# OSTEOGÊNESE IMPERFEITA: REVISÃO DE LITERATURA E RELATO DE CASOS

## AUTORES

**CESTARI, Caroline**  
**GONÇALVES, Pedro Henrique Urzedo**

Discente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

**PIROZZI, Flavio Fontes**

Docente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

## RESUMO

Osteogênese Imperfeita (OI), também chamada de “doença do osso frágil” trata-se de uma doença da área genética do tecido conjuntivo, em que há uma redução na produção normal de colágeno tipo I ou produção anormal do colágeno devido a mutações genéticas. A maioria dos casos é designada por mutações nos genes COL1A1 ou COL1A2. A gravidade da doença varia conforme a alteração genética correspondente, a forma mais branda corresponde a tipo I e a forma mais grave a tipo II. O diagnóstico de OI é feito a partir do exame clínico e radiológico e o tratamento depende de equipe multidisciplinar, além do medicamento Pamidronato, que demonstra eficiência na melhora clínica dos pacientes. O trabalho relata casos clínicos de 3 pacientes de uma mesma família, portadores da doença, a qual foi diagnosticada tardiamente apesar da presença de sinais clínicos clássicos em todos os pacientes.

## PALAVRAS - CHAVE

Osteogênese, Imperfeita, Pamidronato.

## ABSTRACT

Osteogenesis Imperfecta (OI), also called “fragile bone disease” is a disease of the genetic area of the connective tissue, in which there is a reduction in the normal production of type I collagen or abnormal production of collagen due to genetic mutations. Most cases are called mutations in the COL1A1 or COL1A2 genes. The severity of the disease varies according to the corresponding genetic alteration, the mildest form corresponds to type I and the most severe form to type II. The diagnosis of OI is made from clinical and radiological examination and treatment depends on a multidisciplinary team, in addition to the medication Pamidronato, which demonstrates efficiency in the clinical improvement of patients. The work reports clinical cases of 3 patients from the same family, with the disease, which was diagnosed late despite the presence of classic clinical signs in all patients.

**Key-words:** Osteogenesis, Imperfecta, Pamidronato

## 1. INTRODUÇÃO

Osteogênese Imperfeita (OI), também chamada de “doença do osso frágil” trata-se de doença da área genética do tecido conjuntivo com prevalência de 6 a 7 por 100.000 nascimentos. Há uma redução na produção normal de colágeno tipo I ou produção anormal de colágeno devido a mutações. (Francis H. Glorieux, 1998)

A maioria dos casos é designada por mutações nos genes COL1A1 ou COL1A2, apesar de estudos mostrarem que existem outros 19 genes relacionados com a doença. A baixa massa óssea presente nos pacientes é a principal característica da doença, por consequência os ossos tornam-se quebradiços e consequentemente vulneráveis a possíveis deformidades e fraturas. (Evelise Brizola, 2017)

A gravidade da doença varia conforme a alteração genética correspondente. Na forma mais branda (tipo I) as fraturas são raras antes da puberdade, e mesmo depois é caracterizada por nenhuma ou pouca fratura e a estatura está dentro do padrão esperado. A forma mais grave (tipo II) é definida pela grande fragilidade óssea, ocorrendo por isso fraturas intrauterinas que tem por consequência insuficiência respiratória e morte perinatal. Na OI tipo III, o paciente possui várias fraturas que causam deformidades e baixa estatura. O paciente com OI tipo IV possui grande variabilidade, por isso os pacientes podem ter poucas ou muitas fraturas, sendo que deformidades e nanismo estão presentes, mas não tão graves como em outras formas. (Evelise Brizola, 2017).

Alguns estudos recentes baseados em histomorfometria óssea e caracterização genética molecular verificaram outros tipos de OI (tipo V, VI e VII), que foram identificados entre os pacientes com o tipo IV de OI. Foram diferenciados devido a sinais clínicos exclusivos como anormalidades ósseas e ausência de mutações nos genes COL1A1 e COL1A2. (Frank Rauch, 2006).

Além das consequências respectivas a cada tipo de OI, outras alterações podem ser relatadas como presença de esclera azul, perda auditiva, rigidez do tecido ósseo e dentinogênese imperfeita (dentes opalescentes e translúcidos). (Chia-Ling Tsai, Yng-Tzer Lin, & Yai-Tin Lin, 2003).

Ainda que as consequências ósseas possam ser graves, as alterações do metabolismo ósseo não são tão evidentes. Níveis séricos de Ca, fósforo inorgânico, PTH e metabolismo de vitamina D estão na maioria das vezes dentro da faixa de referência. No entanto, a atividade de remodelação da parte esponjosa do osso é alta, os marcadores urinários da reabsorção óssea são na maior parte aumentados e também a excreção urinária de cálcio em relação à creatinina. (Frank Rauch H. P., 2003).

A investigação de OI é feita a partir de diagnóstico clínico e radiológico, já que testes genéticos não estão presentes em vários países. Utilizando os exames de pré-natal, a partir do segundo semestre de gravidez, pode-se diagnosticar precocemente as formas graves e letais de OI, a partir do encontro de anormalidades no crânio e

nas costelas, encurtamento dos ossos longos, polidrâminio ou formação de calo ósseo secundário a fraturas. (Evelise Brizola, 2017).

O tratamento do paciente com OI é realizado a com o uso de Pamidronato cíclico, possuindo um efeito benéfico em crianças e adolescentes com OI grave. Já foi comprovado que os pacientes possuem um aumento da densidade mineral óssea da coluna lombar e um aumento da largura cortical do metacarpo, além de diminuição das taxas de fratura e melhora da mobilidade. (Frank Rauch C. M., 2006).

## 2. MATERIAIS E METODOS

Avaliação clínica de uma família portadora de Osteogênese Imperfeita.

## 3. CASO CLINICO

Os relatos de casos referem-se a pacientes diagnosticados com Osteogênese Imperfeita (OI) trazidos pela mãe T.A. S, que também possui a doença. O heredograma abaixo esquematiza a presença da Osteogênese Imperfeita na família.

Mãe possui 4 filhos dos quais 3 possuem a OI. O primeiro filho S.L.S. A (masculino, 21 anos) com Osteogênese Imperfeita, segundo filho S.S.A (feminino, 20 anos) não possui a doença, terceiro filho T.M.S. A (feminino, 13 anos) com a doença, quarto filho B.A.S.A (masculino, 11 anos) possui a doença. A mãe relata que não existem outros casos de OI na família que tenha conhecimento. Também esclareceu que não tinha conhecimento da própria doença até o primeiro filho ser diagnosticado há onze anos. A identificação de Osteogênese Imperfeita foi feita pela pediatra em uma consulta de rotina, por queixa de atraso no crescimento associado com outros sintomas clássicos, entre eles, a presença de esclera azul juntamente com a história de fraturas frequentes ocasionadas por traumas leves (principalmente em membros superiores e inferiores). Até então, o primeiro filho já havia passado em outras consultas pediátricas para acompanhamento e não possuía o diagnóstico. Após o diagnóstico do primeiro filho, foi feita a pesquisa da doença nos demais, sendo identificado em mais dois filhos e iniciado tratamento. O primeiro filho fez duas tentativas de tratamento, mas possuiu efeitos colaterais intoleráveis (mialgia e febre) não concluindo o mesmo. Os casos abaixo referem a consulta de B.A.S.A e T.M.S.A após o diagnóstico e início do tratamento.

Paciente B.A.S.A, sexo masculino, 11 anos, trazido pela mãe T.A.S devido à queixa de estatura baixa. Mãe refere que paciente possui Osteogênese Imperfeita em tratamento, com última aplicação de Pamidronato em 2015, total de 9 fraturas, sem fraturas desde o início do tratamento. Ao exame físico, peso 20,2 Kg; altura de 1,19m (altura alvo 1,74m); esclera azulada.

Retorno após 1 mês, com resultados de exames, Radiografia de idade óssea compatível a 7/8 anos; Hematócrito 38,2%(VR: 35-45%); Hemoglobina 12,7(VR: 12-16g/dl); Leucócitos 5360(VR: 4000-10000/ml); Plaquetas 240.000(VR: 130.000-370.000/ml); Glicose 82(VR: 70-99mg/dl); Creatinina 0,59(VR:0,57-089mg/dl); TGP 28 (VR:24-49U/L); TSH 2,45(VR:0,7-6,4mU/l); T4 livre 1,67(0,7-1,8ng/dl); Cálcio Ionizado 1,24; Fósforo 5,1(VR:3,8-5,9mg/dl); Paratormônio 29,1(VR: 15-65); Potássio 3,7(VR:3,5-5,0mEq/L); Texto Total<0,087; IGF1 95,6NL; Magnésio 1,7(1,6-2,6mg/dl); Fosfatase Alcalina 243 NL(VR:75-390U/L); 25OHD 32,6; LH<0,1. Conduta, Pamidronato de 6 em 6 meses por via endovenosa.

Paciente T.M.S.A, sexo feminino, 13 anos, trazida pela mãe T.A.S, para dar seguimento ao tratamento. Mãe refere que paciente possui Osteogênese Imperfeita, com última aplicação do Pamidronato em outubro de 2017, total de 8 fraturas com última fratura em dezembro de 2017. Nega menacme. Ao exame físico, peso 31,7Kg; altura de 1,43m(altura alvo 1,60m).

Retorno após 4 meses, peso de 33,3Kg; altura de 1,48 m; resultados de exames, densitometria óssea (coluna lombar- 2,3 quadril-2); Radiografia de idade óssea compatível a 12/13 anos. Hematócrito 37,5; Hemoglobina 12,1; Leucócitos 5920; Plaquetas 281000; Glicose 86; Creatinina 0,5; TGP 27; CPK 155; Colesterol Total 112(VR<170mg/dl); HDL 49(VR>45); Triglicérides 54(VR<130); TSH 2,41; T4 livre 1,31; cálcio 1,29; Paratormônio 39,5; Potássio 4,4; IGF-1 183NL; 25OHD 41,9; LH 2,77; Estradiol 51,3. Conduta, Pamidronato de 6 em 6 meses por via endovenosa

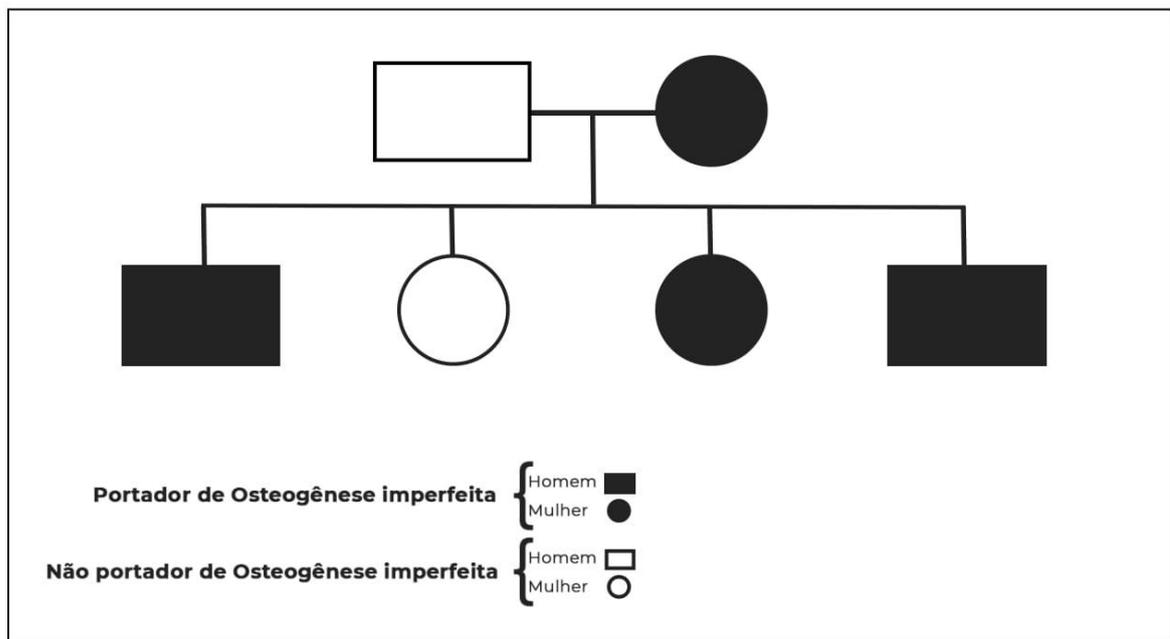


Figura 1 Heredograma família com Osteogênese Imperfeita

#### 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Devido ao fato de a Osteogênese Imperfeita ser uma doença rara e ao desconhecimento por muitos profissionais da saúde das manifestações clínicas da mesma, há o diagnóstico tardio em indivíduos que apresentam sinais clínicos clássicos da doença como o caso relatado.

Prontuários médicos de pacientes do sexo masculino e feminino, com OI e idade entre 0 e 18 anos, foram analisados de acordo com a característica clínica de cada paciente no momento do diagnóstico da doença. Dos pacientes, 44,6% apresentavam história familiar positiva para OI, 93,4% tinham escleras azuladas, 27,6% possuíam dentinogênese imperfeita e 29,4% tinham ossos wormianos. A maioria dos pacientes (57,1%) mostrava fraturas em membros superiores e inferiores. Em 12,9% dos pacientes além dos membros superiores e inferiores, a coluna também foi atingida. (Evelise Brizola, 2017)

Os tipos mais graves da doença são diagnosticados precocemente quando comparados com os tipos mais leves, podendo ocorrer fraturas intraútero. Além disso, é comprovado que quanto maior o número de fraturas durante o crescimento maior é a chance de deformidades nos pacientes. (Evelise Brizola, 2017)

Evelise Brizola, et al sugere que fraturas relacionadas a OI ocorrem em locais similares e que os profissionais da saúde devem estar cientes das características e do padrão típico de acometimento da Osteogênese Imperfeita, facilitando o diagnóstico. Ressalta que o diagnóstico da Osteogênese Imperfeita ainda é feito a partir de sinais clínicos e radiológicos, por isso é essencial conseguir identificar os pacientes portadores da doença através dos sinais e sintomas que apresentam no momento do diagnóstico.

Um estudo americano realizou uma revisão retrospectiva dos prontuários de paciente com menos de 18 anos, descrevendo a prevalência das fraturas em lactentes e em crianças no momento do diagnóstico, e a forma clínica de apresentação dos indivíduos. As fraturas mais comuns foram as de extremidades (32%), a esclera azulada também foi prevalente, estando presente em 80% dos indivíduos. (Christopher Spencer Greeley, 2013).

Christopher Spencer Greeley, et al destaca que as fraturas ocorridas em costelas não são frequentes em bebês, podem aparecer em neonatos, devido ao trauma do parto e em crianças que começaram a apresentar fraturas durante uma infância ativa. Demonstra também que crianças com múltiplas fraturas, três ou mais, no momento do diagnóstico fazem parte da minoria dos pacientes, portanto deve-se pensar em diagnósticos diferenciais como o abuso infantil, as múltiplas fraturas também são mais comuns em neonatos. Destaca que o diagnóstico de Osteogênese Imperfeita pode ser feito facilmente sem testes genéticos, apenas com a clínica do paciente.

É notável que os pacientes relatados no caso possuíam os sintomas clássicos da doença, eles fraturam frequente principalmente em membros superiores e inferiores e a presença da esclera azulada, associado com a queixa principal de atraso no crescimento.

Em relação ao tratamento da Osteogênese Imperfeita, um estudo observacional não controlado analisou a evolução de 30 crianças, de 3 a 16 anos de idade com Osteogênese Imperfeita grave que receberam o medicamento Pamidronato, o resultado foi: Aumento da densidade mineral óssea média em  $41,9 \pm 29,0\%$  por ano; Em exames radiológicos sucessivos da coluna torácica e da região lombar da coluna vertebral nenhuma fratura nova foi identificada, ao invés disso houve um aumento na altura vertebral (Figura 2), além disso, houve um aumento na espessura do córtex das diáfises dos ossos longos; em todas as crianças as idades ósseas corresponderam à idade cronológica; Em relação ao crescimento, antes do tratamento 10 crianças pré-púberes cresceram média de  $4,4 \pm 2,7$  cm por ano, durante o tratamento a taxa de crescimento foi mantida em  $5,7 \pm 2,2$  cm ano; Em 11 crianças na puberdade, a taxa de crescimento pré-tratamento foi de  $2,2 \pm 1,7$  cm por ano, e aumentou para  $4,9 \pm 3,4$  cm por ano durante o tratamento; Em crianças saudáveis a taxa de crescimento pré-puberal média de 6 cm por ano aumentou para 9 a 10 cm por ano durante a puberdade. (Francis H. Glorieux, 1998).

No caso relatado ambos os pacientes que iniciaram o tratamento precocemente, com o uso de Pamidronato, tiveram significativa melhora dos sintomas, com diminuição do número de fraturas e aumento na taxa de crescimento. O número de fraturas no terceiro filho, que iniciou o tratamento com Pamidronato aos 8 anos, caiu de 8 para 2. O número de fraturas no quarto filho, que iniciou o tratamento aos 4 anos, caiu de 9 para 0.

No entanto, existe uma preocupação em relação aos efeitos colaterais do Pamidronato em crianças, já que os bifosfanatos acumulam-se nos ossos e possuem uma meia-vida de muitos anos. Ainda não está claro por quanto tempo deve-se usar o Pamidronato e pela OI ser considerada uma doença que atinge os pacientes ao longo de toda a sua vida, argumenta-se que o tratamento nunca deve ser interrompido. (Frank Rauch C. M., 2006)

Baseado nisso, foi realizado um estudo para avaliar os efeitos da interrupção do tratamento com Pamidronato em crianças e adolescentes com OI, que receberam no mínimo três anos de Pamidronato. Frank Rauch, at al demonstra que a descontinuação com o Pamidronato levou a uma diminuição do escore z da densidade mineral óssea da coluna lombar(aBMD). No entanto, essas alterações foram pequenas e lentas quando comparadas com as alterações observadas durante o tratamento com o Pamidronato, sendo assim os pacientes continuaram a ganhar massa óssea, mas o ganho foi menor do que o esperado, quando comparado com indivíduos saudáveis, o que levou a diminuição do escore z. Concluindo-se que a descontinuação do tratamento com Pamidronato leva a uma reativação incompleta do metabolismo ósseo, por isso os aBMD aumentam em relação aos indivíduos saudáveis. No entanto, ainda que o escore z da densidade mineral óssea da coluna lombar (aBMD) diminua em relação aos indivíduos saudáveis, os ganhos de massa óssea durante a terapia são mantidos por pelo menos 2 anos após a descontinuação do tratamento.

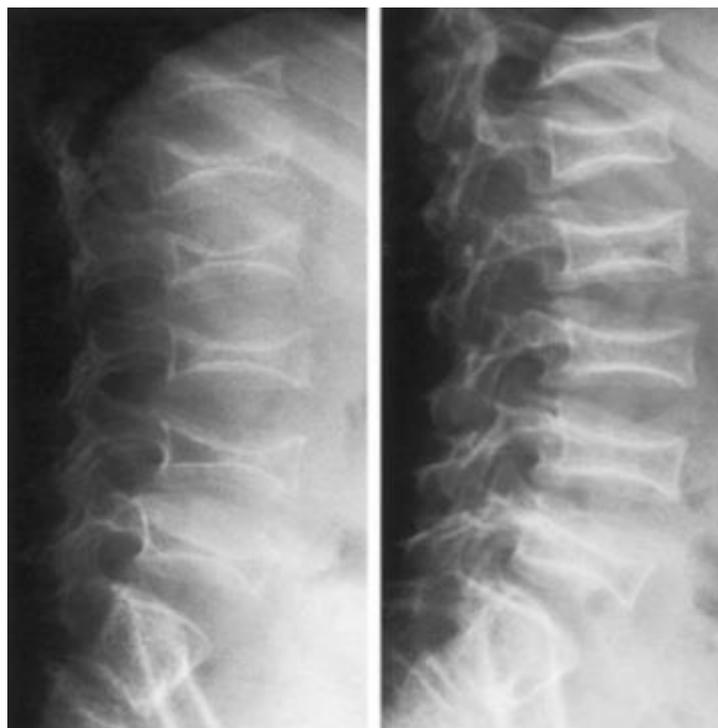


Figura 2: Radiografia da lateral da coluna lombar de um menino de 6 anos com Osteogênese Imperfeita, antes (quadro esquerdo) e depois (quadro direito) de 18 meses de tratamento com Pamidronato. Aumento nas alturas das vértebras individuais é evidente. Fonte: (Francis H. Glorieux, 1998)

## 5. CONCLUSÃO

Devido à raridade da doença Osteogênese Imperfeita e do caso relatado apresentar sintomas típicos da doença, ele auxilia os profissionais da saúde no diagnóstico clínico precoce da OI. Crianças que apresentam fraturas em membros e a esclera azulada torna-se essencial considerar a hipótese de OI e procurar por outros sintomas da doença, além da história familiar desse paciente. No entanto, quando diante de um paciente com

múltiplas fraturas e principalmente fraturas em costelas, é essencial o diagnóstico diferencial entre abuso infantil. Dessa forma o tratamento tradicional pode ser inserido precocemente e como demonstrado, evitar novas fraturas, malformações e alteração no crescimento dos pacientes.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CHIA-LING TSAI, B. M., YNG-TZER LIN, B. M., & YAI-TIN LIN, B. (2003). Dentinogenesis Imperfecta Associated with Osteogenesis Imperfecta: Report of Two Cases. **Chang Gung Med** ;Vol.26, núm.2, Fev 2003, pp.138-143

CHRISTOPHER SPENCER GREELEY, M. D.-K. (2013). Fractures at Diagnosis in Infants and Children with Osteogenesis Imperfecta. **J *Pediatr Orthop***.

EVELISE BRIZOLA, M. B. (2017). Clinical features and pattern of fractures at the time of diagnosis of osteogenesis imperfecta in children. **Rev Paul *Pediatr***, Vol.35(2), Abr-Jun 2017, pp.171-177

FRANCIS H. .GLORIEUX, M. N (1998). Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. **The New England Journal of Medicine**; Vol.339, núm.14,Out 1998, pp.947-952

FRANK RAUCH, C. M. (2006). Pamidronate in Children and Adolescents with Osteogenesis Imperfecta: Effect of Treatment Discontinuation. **J *Clin Endocrinol Metab***; Abr 2006, pp.1268-1274

FRANK RAUCH, H. P. (2003). Osteogenesis Imperfecta Types I, III, and IV: Effect of Pamidronate Therapy on Bone and Mineral Metabolism. **J *Clin Endocrinol Metab***; Mar 2003, pp. 986-992