

# OSTEOGÊNESE IMPERFEITA: RELATO DE CASO DE UMA FAMÍLIA

## *Osteogenesis imperfecta: case report of a family*

Larissa Fabre<sup>1</sup>  
Rejane Baggenstoss<sup>2</sup>

Recebido em: 12 jul. 2016

Aceito em: 18 ago. 2017

**RESUMO:** O objetivo desse estudo é relatar o caso de uma família com osteogênese imperfeita tipo I, destacando os aspectos clínicos desse raro distúrbio hereditário, cuja prevalência é de um caso em 200.000 indivíduos. A doença ocorre devido a anormalidades quantitativas ou qualitativas do colágeno tipo I, a proteína mais abundante do osso. Devemos pensar nessa doença quando observamos pacientes apresentando fraturas em traumas leves, baixa estatura, escoliose, cifose, deformidades ósseas, esclera azulada, perda da audição e dentinogênese imperfeita. São apresentados cinco casos de osteogênese imperfeita, atingindo três gerações de uma mesma família. Os pacientes apresentavam esclera azulada e histórico de múltiplas fraturas, sendo que essas ocorreram desde o início da infância. Para a locomoção, uma das pacientes necessita do auxílio de cadeira de rodas e outra necessita do uso de andador. Em três casos foi detectado diminuição da capacidade auditiva, iniciados em torno dos quarenta anos de idade. Havia quatro casos de dentinogênese imperfeita e dois de baixa estatura. Quanto aos tratamentos prévios, além do histórico de cirurgias ortopédicas e da prática de hidroginástica, há registro do uso de pamidronato dissódico por via endovenosa em dois pacientes. A maioria dos familiares permanece utilizando alendronato de sódio e suplementação de vitamina D com carbonato de cálcio. O seguimento está sendo realizado a nível ambulatorial com realização periódica de densitometria óssea duo-energética e exames laboratoriais. Com este relato, concluímos que diagnóstico de osteogênese imperfeita é baseado em achados genéticos, clínicos e radiográficos. A expressão clínica da doença é altamente variável.

**Palavras-chave:** Osteogênese imperfeita. Colágeno tipo I. Dentinogênese imperfeita.

**ABSTRACT:** We reported cases of osteogenesis imperfecta type I in the same family, highlighting the clinical features of this rare inherited disorder, whose prevalence is the one case in 200.000 individuals. The disorder is due to quantitative or qualitative anomalies in type I collagen, the most abundant protein in the bone. We should think of this disease when we see patients presenting fractures from mild trauma, short stature, scoliosis, kyphosis, deformities of bones, blue sclerae, hearing loss and dentinogenesis imperfecta. Were reported five clinical cases, affecting three generations of the same family. The patients had blue sclerae and history of multiple fractures, being that the first fractures occurred in early childhood. As for mobility, one of the patients need the aid of a wheelchair, while a person needs the walker use. In three cases was detected decreased hearing ability, all started at approximately about forty years old. There were four cases of dentinogenesis imperfecta and two of short stature. They had history of orthopaedic surgery and had

<sup>1</sup> Acadêmica de Medicina na Universidade da Região de Joinville, SC. E-mail: [larisc00@gmail.com](mailto:larisc00@gmail.com)

<sup>2</sup> Médica Endocrinologista e Metabologista pelo Hospital Brigadeiro, São Paulo. Mestre em Saúde e Meio Ambiente pela Universidade da Região de Joinville e Docente da Universidade da Região de Joinville, Joinville, SC. E-mail: [rejane@icedjoinville.com.br](mailto:rejane@icedjoinville.com.br)

documented the use of pamidronate intravenous in two patients. The largest part of the patients remains using alendronate and vitamin D combined with calcium carbonate supplementation. Dual-energy bone densitometry and laboratory tests are useful in long-term follow-up. The diagnosis of osteogenesis imperfecta is based on clinical, radiographic and genetics findings. The clinical expression of the disease is largely variable.

**Keywords:** Osteogenesis imperfecta. Type I collagen. Dentinogenesis imperfecta.

## INTRODUÇÃO

O osso é composto de fibras de colágeno tipo I e cristais de hidroxiapatita (MAKAREEVA et al., 2011). A osteogênese imperfeita (OI) é uma doença genética na qual há anormalidades quantitativas ou qualitativas no colágeno tipo I, a proteína mais abundante do osso e da pele, responsável por 90% do colágeno tecidual total (SARATHCHANDRA e POPE, 2005; PFEIFFER et al., 2005).

Em 85 a 90 % dos casos de OI, os pacientes apresentam defeitos num dos dois genes codificadores das cadeias de colágeno tipo I, *COL1A* e *COL2A*. Estima-se que haja um caso da doença a cada 15000 a 20000 nascimentos (FORLINO et al., 2011; MARINI e BLISSETT, 2013). A prevalência é de um caso em 200000 indivíduos (SILLENCE et al., 1979).

O diagnóstico é baseado principalmente em achados clínicos e radiográficos. Fraturas em traumas leves, deformidades da coluna vertebral, nos ossos longos e baixa estatura são características marcantes. Dependendo da gravidade e da severidade do quadro, pode-se encontrar *facies* triangular, dentinogênese imperfeita e alterações na estrutura da caixa torácica (FORLINO et al., 2011). As radiografias de pacientes com OI revelam diminuição do trabeculado ósseo e redução da espessura cortical. Deformidades angulares são comuns na convexidade dos ossos longos (MINCH e KRUSE, 1998).

A doença compromete principalmente as estruturas ósseas, porém também atinge outros tecidos ricos em colágeno tipo I. Desse modo, outros achados incluem esclera azulada, perda da audição, redução da função pulmonar e regurgitação das válvulas cardíaca (FORLINO et al., 2011).

A densitometria duo-energética é importante para avaliação da densidade mineral óssea no decorrer do tratamento. O diagnóstico molecular é utilizado para orientar a respeito do prognóstico, taxa de recorrência, hereditariedade e resposta a terapia farmacológica (Santili et al., 2005)

Insensibilidade congênita a dor, sífilis congênita, toxicidade farmacológica, osteomielite, raquitismo, osteoporose de início precoce, hiperparatireoidismo, síndrome Menkes e traumas são alguns dos diagnósticos diferenciais de OI (CRAMER, 1996; CONNORS et al., 1998).

Anamnese, incluindo principalmente a pesquisa do histórico familiar, o exame

---

físico, bem como os testes laboratoriais e as radiografias auxiliam na determinação do diagnóstico apropriado. Análise do DNA para investigar mutações em *COL1A1* e *COL1A2* podem ser úteis (ASSIS et al., 2002).

Uma das classificações mais utilizadas é a classificação clínica de Silience, na qual o distúrbio é dividido em quatro tipos. O tipo I caracteriza-se pela presença de esclera azulada e osteopenia relativamente leve. É a forma mais frequente da doença, atingindo cerca de 80% dos casos. O tipo II é a forma mais grave, manifestando-se com fraturas e deformidades ósseas intra-uterinas. O recém-nascido afetado, no geral, costuma evoluir para o óbito nas primeiras semanas de vida. O tipo III é compatível com a vida e manifesta-se por fraturas recorrentes que levam a deformidades ósseas, determinando baixa estatura. O tipo IV, também compatível com a vida, apresenta características clínicas semelhantes às do tipo I, porém os pacientes apresentam esclera normal (ROUGHLEY et al., 2003; RAUCH e GLORIEUX, 2004).

O nível de fragilidade óssea aumenta nos tipos de OI segundo a ordem: Tipo I < Tipo IV < Tipo III < Tipo II [14]. O tipo I está relacionado à deficiência quantitativa de colágeno estruturalmente normal, enquanto que os tipos II, III e IV estão associados a mutações que geram alterações estruturais no colágeno (MARINI et al., 2007).

O tratamento da doença é definido com base na sua gravidade e no estado clínico do paciente. Nas formas leves, os objetivos da terapia incluem o aumento da densidade óssea e o aumento da síntese de colágeno. Para atingir essas metas, a conduta médica adotada costuma incluir a prescrição de medicação do grupo dos bisfosfonatos e hormônio de crescimento (GH). A suplementação de vitamina D e cálcio deve ser aumentada ou corrigida de acordo com os dados bioquímicos do paciente.

Nas formas moderadas, os objetivos do tratamento incluem a manutenção da autonomia do paciente, a diminuição da fragilidade óssea e da frequência de fraturas. Para a locomoção poderá ser necessário o auxílio de cadeira de rodas. Os pacientes comumente beneficiam-se com a fisioterapia, com o uso de bisfosfonatos e hormônio de crescimento. Intervenções cirúrgicas poderão tornar-se necessárias. Normalmente as fraturas não exigem abordagem diferente da usual, uma vez que a consolidação ocorre em um prazo normal de duas semanas.

Nas formas extremamente graves, os objetivos da terapêutica são garantir a sobrevivência logo após o nascimento, reduzir a ocorrência de fraturas perinatais e a insuficiência respiratória. São fundamentais as orientações pré-natais sobre alimentação e cuidados básicos [14].

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

Foram avaliados cinco casos de OI tipo I dentro de uma mesma família, procedente do município de Joinville-SC e atendida no ambulatório de endocrinologia da Universidade da Região de Joinville. O diagnóstico dos pacientes foi baseado na anamnese, nos exames

clínico e radiográfico. Destacou-se nesse caso clínico, a história médica de cinco familiares, denominados Pacientes 1, 2, 3, 4 e 5. A paciente 1 é mãe das pacientes 2 e 3. A paciente 4 é filha da paciente 2 e o paciente 5 é filho da paciente 3.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi assinado pelos participantes e a pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE) sob o parecer consubstanciado de número 1.606.705.

## RESULTADOS

O Gráfico 1 apresenta os resultados das manifestações apresentadas pelos pacientes avaliados. A **paciente 1**, sexo feminino, branca, 75 anos, com estatura de 148 cm e peso de 56 kg, apresentou a primeira fratura aos 2 anos de idade. Tem um histórico de 20 fraturas, apresenta esclera azulada, cifoesciose e dentinogênese imperfeita. A diminuição da capacidade auditiva começou aos 40 anos e foi se agravando, de modo que a paciente necessitou da implantação de aparelho auditivo. Para locomoção necessita do auxílio de cadeira de rodas. Em acompanhamento ambulatorial, utiliza uma vez por semana um comprimido de alendronato de sódio 70 mg e uma vez por dia um comprimido de carbonato de cálcio 1250 mg.

A **paciente 2**, sexo feminino, branca, 53 anos, com estatura de 153 cm e peso de 67 kg, apresentou a primeira fratura aos 2 meses de idade. Tem um histórico de 37 fraturas, apresenta esclera azulada, cifoesciose e dentinogênese imperfeita. A diminuição da capacidade auditiva iniciou aos 48 anos. Deambula sem dificuldades, porém já foi submetida a sete cirurgias ortopédicas. Praticou durante alguns meses hidroginástica a fim de fortalecer a musculatura. No momento encontra-se em acompanhamento ambulatorial, realizando periodicamente a densitometria óssea duo-energética (DEXA) e utilizando diariamente dois comprimidos de cálcio elementar 500 mg combinado com colecalciferol 400UI. Além disso, faz uso diário de cinco gotas de solução oral de colecalciferol. Semanalmente utiliza um comprimido de alendronato de sódio 70 mg.

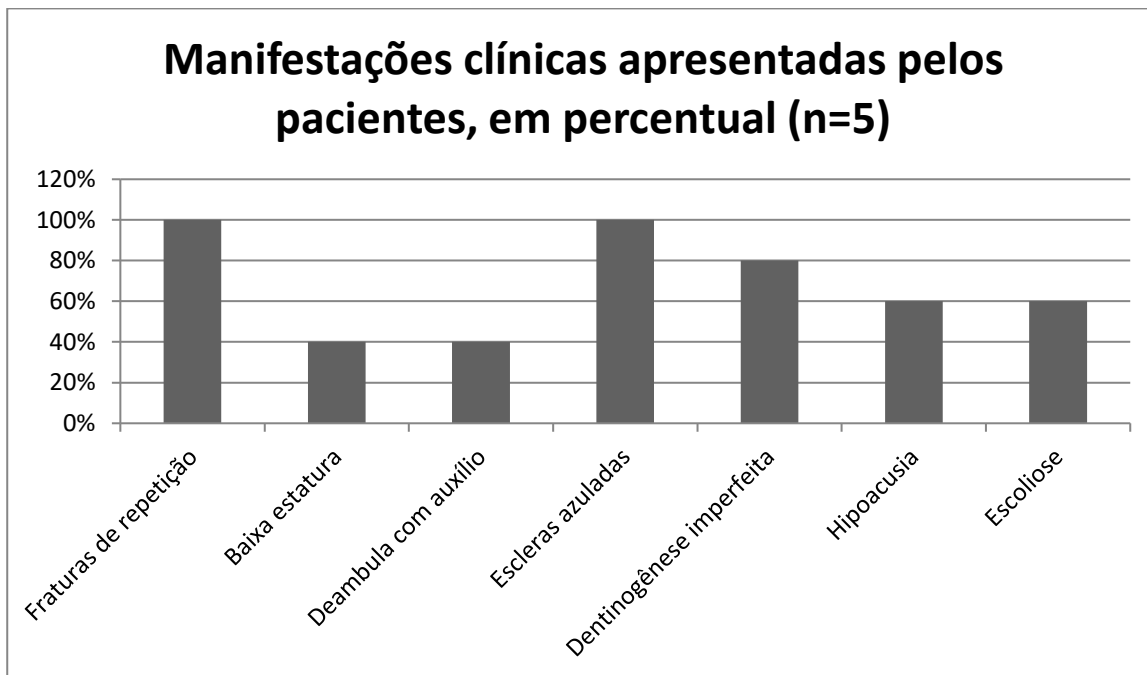
A **paciente 3**, sexo feminino, branca, 49 anos, com estatura de 155 cm e peso de 70kg, apresentou a primeira fratura aos 3 meses de idade. Tem histórico de 48 fraturas, apresenta esclera azulada, cifoesciose e dentinogênese imperfeita. Apresenta redução progressiva da capacidade auditiva bilateral há 3 anos. Deambula com o auxílio de andador e tem histórico de cinco cirurgias ortopédicas. Realiza periodicamente o exame de densitometria óssea e toma uma vez por semana um comprimido de alendronato de sódio 70 mg e quatro comprimidos de colecalciferol 5000 UI. Diariamente, toma dois comprimidos de carbonato de cálcio 500 mg.

A **paciente 4**, sexo feminino, branca, 19 anos, com estatura de 148 cm e peso de 55kg, apresentou a primeira fratura aos 3 anos de idade. Tem histórico de 15 fraturas, apresenta esclera azulada e dentinogênese imperfeita. A paciente fez tratamento com infusões cíclicas de pamidronato dissódico via endovenosa no início da adolescência.

Deambula sem dificuldades. Permanece em acompanhamento ambulatorial, realizando densitometria óssea anualmente. Quanto ao tratamento medicamentoso, utiliza semanalmente um comprimido de alendronato de sódio 70 mg.

O **paciente 5**, sexo masculino, branco, 19 anos, com estatura de 180 cm e peso de 120kg, apresentou a primeira fratura aos 10 meses de idade. Tem um histórico de 20 fraturas, apresenta esclera azulada. Se locomove sem dificuldades. Já realizou duas cirurgias ortopédicas e fez tratamento com infusões cíclicas de pamidronato dissódico via endovenosa no início da adolescência. Desde então não está em acompanhamento médico.

**Gráfico 1:** Manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes.



## DISCUSSÃO

A OI é uma doença rara, cuja apresentação clínica é heterogênea e variável, destacando-se a fragilidade óssea, a frouxidão cápsulo-ligamentar, as escleras azuladas e a surdez. O padrão de herança da OI tipo I é autossômico dominante (FORLINO et al.,2011). Nos cinco pacientes descritos com OI tipo I havia histórico considerável de fraturas, sendo que a média de idade era de 43 anos (variando de 19 a 75). Todos apresentavam esclera azulada (Gráfico nº 1), o que coincide com a literatura médica (ROUGHLEY et al.,2003; RAUCH e GLORIEUX, 2004). A média de idade em que ocorreu a primeira fratura foi aos 15 meses (variando desde os 2 meses até os 36 meses). Tal como foi verificado nos casos relatados, as fraturas nos pacientes com OI ocorrem tipicamente no início da infância (ALBRIGHT e GRUNT, 1971). Na OI tipo I as fraturas frequentemente estão associadas a traumas moderados que ocorrem quando a criança aprende a andar. A localização predominante é nos membros inferiores e as fraturas tornam-se menos comuns

durante e após a puberdade. Há alguns anos, a observação de que na puberdade há diminuição da incidência de fraturas fez com que vários autores sugerissem a administração de hormônios sexuais para o tratamento da doença, todavia, estrógenos e andrógenos não geraram os resultados desejados (KIM et al., 1993).

Os portadores de OI tipo I apresentam a forma mais branda e de melhor prognóstico. Este fenótipo é produzido por *stop* códon prematuro em *COL1A1*, mutação em *COL1A2* e possivelmente em outros genes. As mutações nos genes normalmente levam a uma redução da quantidade de colágeno tipo I secretada pelos fibroblastos. Alguns problemas cardíacos que pacientes com OI tipo I podem desenvolver, porém que não foram verificados nos casos relatados incluem regurgitação mitral e regurgitação aórtica (PYERITZ e LEVIN, 1981; HORTOP et al., 1986). Os pacientes também costumam apresentar perda significativa da elasticidade da pele (HANSEN e JEMEC, 2002).

A diminuição da capacidade auditiva foi verificada em três pacientes. A redução da acuidade auditiva nos pacientes com OI geralmente inicia-se na segunda ou terceira décadas de vida, porém nos casos relatados iniciou-se mais tardiamente. Ocorre em até 40% dos portadores do tipo I da doença (MINCH e KRUSE, 1998).

A baixa estatura foi outra característica da doença encontrada nos casos descritos. Duas pacientes têm estatura abaixo do percentil 3, de acordo com a curva padrão da Organização Mundial da Saúde (OMS).

A escoliose, verificada em três pacientes, costuma ocorrer em 20 a 40% dos portadores de OI. Além da escoliose, podem ocorrer cifose, impressão basilar e espondilolistese (ENGELBERT et al., 1998).

Com relação aos exames de imagem, nos últimos anos, a densitometria passou a ser mais utilizada que as radiografias, uma vez que quantificam objetivamente a massa óssea. A densitometria duo-energética mensura a densidade mineral óssea do esqueleto, comparando os resultados com um padrão de normalidade para a mesma idade, sexo e raça do paciente. Os resultados são demonstrados em desvios-padrão da normalidade e são importantes para a avaliação do tratamento com bisfosfonatos [8]. Dentre os casos relatados, a maioria dos pacientes segue em acompanhamento ambulatorial com realização periódica de densitometria.

A conduta médica adotada para os pacientes com OI geralmente inclui a terapia farmacológica com bisfosfonatos. Esses medicamentos são utilizados para a prevenção de fraturas. Consistem em análogos estáveis do pirofosfato e são potentes inibidores da reabsorção óssea, possibilitando a inclusão de cristais de hidroxapatita na matriz óssea de forma rápida e duradoura. Dentre os mais utilizados destacam-se o alendronato de sódio e o pamidronato dissódico (SALEHPOUR TAVAKKOLI, 2010; WARD et al., 2011).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para concluir, a osteogênese imperfeita é uma patologia rara, cujas metas terapêuticas visam diminuir a taxa de fraturas, prevenir deformidades em ossos longos, garantir a mobilidade do paciente e melhorar sua qualidade de vida. Devemos pensar nessa doença quando observamos fraturas em traumas leves, baixa estatura, escoliose, cifose, deformidades ósseas, esclera azulada, perda da audição e dentinogênese imperfeita. Este artigo alerta para a importância da investigação de antecedentes familiares em casos suspeitos da doença e destaca que o diagnóstico deve estar fundamentado em uma anamnese detalhada e exame físico completo.

## REFERÊNCIAS

- Makareeva E, Aviles NA, Leikin S. Chaperoning osteogenesis: new protein folding disease paradigms. *Trends Cell Biol.* 2011 Mar;21(3):168-76.
- Sarathchandra P, Pope FM. Unexpected ultrastructural changes in bone osteoid collagens in osteogenesis imperfecta. *Micron.* 2005;36(7-8):696-702.
- Pfeiffer BJ, Franklin CL, Hsieh FH, Bank RA, Phillips CL. Alpha 2(I) collagen deficient oim mice have altered biomechanical integrity, collagen content, and collagen crosslinking of their thoracic aorta. *Matrix Biol.* 2005;24(7):451-8.
- Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, Marini JC. New perspectives on osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 540–57.
- Marini JC, Blissett AR. New genes in bone development: what's new in osteogenesis imperfecta. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 3095–103.
- Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1979;16:101-16.
- Minch CM, Kruse RW. Osteogenesis imperfecta: a review of basic science and diagnosis. *Orthopedics* 1998;21:558-67.
- Santili, Cláudio, et al. Avaliação clínica, radiográfica e laboratorial de pacientes com osteogênese imperfeita. *Rev Assoc Med Bras* 51.4 (2005): 214-20.
- Cramer KE. Orthopedic aspects of child abuse. *Pediatr Clin North Am* 1996; 43:1035.
- Connors JM, Schubert C, Shapiro R. Syphilis or abuse: making the diagnosis and understanding the implications. *Pediatr Emerg Care* 1998; 14:139.
- Assis MC, Plotkin H, Glorieux FH, Santili C. "Osteogênese imperfeita": novos conceitos. *Rev Bras Ortop.* 2002;27:323-7.
- Roughley PJ, Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta - clinical and molecular diversity. *Eur Cell Mater.* 2003;5:41-7.

Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. 2004;363(9418):1377-85.

Monti E, Mottes M, Frascini P, Brunelli P, Forlino A, Venturi G, et al. Current and emerging treatments for the management of osteogenesis imperfecta. *Ther Clin Risk Manag*. 2010;6:367-81.

Marini JC, Forlino A, Cabral WA, et al. Consortium for osteogenesis imperfecta mutations in the helical domain of type I collagen: regions rich in lethal mutations align with collagen binding sites for integrins and proteoglycans. *Hum Mutat* 2007; 28: 209–21.

Albright JA, Grunt JA. Studies of patients with osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Am* 1971;53:1415-25.

Kim, Chong Ae, and C. H. Gonzalez. "Osteogenese imperfeita: revisao." *Pediatrics (São Paulo)* 15.1 (1993): 8-21.

Pyeritz RE, Levin LS. Aortic root dilatation and valvular dysfunction in osteogenesis imperfecta. *Circulation*. 1981;64(IV-311).

Hortop J, Tsipouras P, Hanley JA, Maron BJ, Shapiro JR. Cardiovascular involvement in osteogenesis imperfecta. *Circulation*. 1986 Jan;73(1):54-61.

Hansen B, Jemec GB. The mechanical properties of skin in osteogenesis imperfecta. *Arch Dermatol*. 2002 Jul;138(7):909-11.

Engelbert RH, Gerver WJ, Breslau-Siderius LJ, Van der Graaf Y, Pruijs HE, Van Doorne JM, et al. Spinal complications in osteogenesis imperfecta: 47 patients 1-16 years of age. *Acta Orthop Scand* 1998;69:283-6.

Salehpour S, Tavakkoli S. Cyclic pamidronate therapy in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010; 23:73.

Ward LM, Rauch F, Whyte MP, et al. Alendronate for the treatment of pediatric osteogenesis imperfecta: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:355.