



Lauro Antonio Dondonis Neto

TRABALHO FINAL DE GRADUAÇÃO II
RELATO DE CASO: OSTEOGÊNESE IMPERFEITA
OSTEOGENESIS IMPERFECTA: A CASE REPORT

Santa Maria, RS
2019

Lauro Antonio Dondonis Neto

RELATO DE CASO: OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

Trabalho Final de Graduação apresentado ao
Curso de Medicina, área de Ciências da Saúde,
da Universidade Franciscana como requisito
parcial para a obtenção do título de Médico.

Orientador: Professor Daniel Luís Zanchet

Santa Maria, RS
2019

Lauro Antonio Dondonis Neto

RELATO DE CASO: OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

Trabalho final de graduação (TFG-II) apresentado ao Curso de Medicina, Área de Ciências da Saúde, da Universidade Franciscana – UFN. como requisito parcial para aprovação na disciplina de Trabalho Final de Graduação II – TFG II.

Dr. Daniel Luis Zanchet– Orientador (UFN)

Dr. Leonardo Waihrich Guterres (UFN)

Dra. Karine Alessandra da Silva Fortes (UFN)

Aprovado em 18 de dezembro de 2019.

SUMÁRIO

| | |
|-----------------------------------|----|
| 1 INTRODUÇÃO..... | 3 |
| 1.1 OBJETIVO GERAL..... | 3 |
| 2 RELATO DE CASO..... | 3 |
| 3 REFERENCIAL TEÓRICO..... | 4 |
| 3.1 RESUMO..... | 4 |
| 3.3 INTRODUÇÃO..... | 5 |
| 3.4 QUADRO CLÍNICO..... | 5 |
| 3.5 DIAGNÓSTICO..... | 7 |
| 3.6 TRATAMENTO..... | 8 |
| 4 REFERENCIAL TEÓRICO..... | 10 |
| 9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 11 |
| APÊNDICES E ANEXOS..... | 13 |

RESUMO

A osteogênese imperfeita (OI) é uma doença genética rara, com prevalência estimada de 1:20.000 nascimentos. É caracterizada por uma desordem no tecido conjuntivo que resulta em fragilidade e baixa massa óssea. Nos casos graves, leva a fraturas decorrentes de mínimo ou nenhum trauma, ou então, em sua pior forma, morte no período perinatal. Ainda, em casos menos severos, a apresentação clínica pode se dar através de osteoporose prematura. Embora rara, é a causa primária mais comum de osteoporose em crianças, e sua gravidade varia de acordo com a apresentação fenotípica. Não existe cura para a osteogênese imperfeita e o manejo é feito com base nos sintomas e depende do tipo e da severidade das complicações. De modo geral, o tratamento farmacológico é feito com bifosfonados. Este trabalho tem como objetivo revisar a epidemiologia, apresentação clínica, laboratorial, o diagnóstico e o tratamento da Osteogênese imperfeita.

Palavras chaves: osteogênese imperfeita, fratura, diagnóstico, tratamento.

ABSTRACT

Osteogenesis imperfecta (OI) is a rare genetic disease with an estimated prevalence of 1: 20,000 births. It is characterized by a connective tissue disorder that results in fragility and low bone mass. In severe cases, it can lead to fractures resulting from minimal or no trauma or, in its worst form, death in the perinatal period. Also, in less severe cases, the clinical presentation may be through premature osteoporosis. Although rare, it is the most common primary cause of osteoporosis in children, and its severity varies with the phenotypic presentation. There is no cure for osteogenesis imperfecta and management is based on symptoms and depends on the type and severity of complications. Pharmacological treatment is usually made with bisphosphonates. This paper aims to review the epidemiology, clinical and laboratorial presentation, diagnosis and treatment of Osteogenesis imperfecta.

Keywords: osteogenesis imperfecta, fracture, diagnosis, treatment.

1 INTRODUÇÃO

A osteogênese imperfeita (OI) é uma doença do colágeno, de caráter genético e com incidência estimada de 1:20.000 nascimentos. A causa mais comum da OI é a mutação em genes que codificam as cadeias alfa-1 e alfa-2 do colágeno tipo 1. A apresentação clínica da osteogênese imperfeita varia de acordo com o efeito da mutação. Além de múltiplas fraturas, a OI possui uma vasta gama de manifestações clínicas, como: baixa estatura, escoliose, deformidades na base do crânio, esclera azulada e até mesmo perda de audição e alterações dentárias. O diagnóstico não costuma ser de grande dificuldade em indivíduos com fragilidade óssea e histórico familiar positivo, no entanto, na ausência destes, o diagnóstico pode ser difícil, visto que as manifestações extraósseas podem ser subclínicas e/ou inespecíficas.

1.1 OBJETIVO

Este relato tem como objetivo apresentar o caso de osteogênese imperfeita, em Santa Maria, afim de expor tal patologia, tanto em questões epidemiológicas, quanto em suas variadas apresentações clínicas e subsequente tratamento e prognóstico, facilitando assim futuros diagnósticos e elucidando quanto ao manejo destes pacientes.

2 RELATO DE CASO

RMS, sexo masculino, caucasiano, 14 anos de idade, buscou atendimento ambulatorial devido a fraturas de repetição. Refere pelo menos 8 fraturas, todas de baixo impacto, sendo a primeira destas com 1 ano de idade e a última há 4 anos (maio de 2015) em região distal de antebraço. Ademais necessitou realizar 2 tratamentos de canal devido a cáries de repetição e descreve redução da acuidade auditiva. Familiar refere adequado aprendizado escolar, porém, relata ser um dos mais baixos da turma. Apresenta história familiar positiva para osteogênese imperfeita (Figura 1). Sem outras comorbidades ou alergias.

Ao exame físico, bom estado geral, mucosas úmidas, coradas, acianóticas e anictéricas, peso de 56kg e estatura de 1,52m. À inspeção geral escleras azuladas (Figura 2). Ao exame osteoarticular ausência de artrite ou limitações de movimento. Cicatriz cirúrgica em região radioulnar esquerda, sem restrição de movimento da articulação. Orofaringe com boa implantação de peças dentárias. Solicitados exames laboratoriais para avaliação inicial de fraturas de repetição na infância. (Hemograma sem alterações, VSG de 10, Creatinina de

0,6, Cálcio de 9,1, Fosfatase alcalina de 423, Vitamina D de 23,4, PTH de 55 e Ferritina de 31. Cintilografia óssea de Maio de 2018 demonstrando aumento da concentração do radiotraçador em L4 à direita, ramo inferior do púbis direito, assim como algumas irregularidades na coluna torácica que podem corresponder a sequelas de fraturas (Figura 3). Realizado análise genética após extração de DNA de sangue periférico evidenciando mutação no gene COL1A1 (Figura 4).

Fora então iniciado tratamento com Pamidronato 1Mg/Kg por dia, com correção para superfície corporal, em protocolo de tratamento de 3 dias, com seguimento em 4 meses. Após introdução do tratamento houve ganho em estatura de 5 cm e não se diagnosticaram novas fraturas. Segue em acompanhamento também com otorrinolaringologista e fisioterapeuta.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 RESUMO

A osteogênese imperfeita é um grupo fenotipicamente e genotipicamente heterogêneo de desordens do tecido conjuntivo que apresentam anormalidades ósseas similares (FORLINO; MARINI, 2016). Indivíduos acometidos por essa doença apresentam baixa massa óssea, bem como fragilidade óssea, o que acarreta em suscetibilidade a fraturas, deformidades, compressão vertebral e atraso no crescimento (MARINI et al., 2017). O diagnóstico da Osteogênese imperfeita é baseado na apresentação clínica e características radiológicas, geralmente com histórico de fraturas ou histórico familiar da doença. Alguns tipos podem ser diagnosticados ainda no período pré-natal, enquanto outros somente após o nascimento ou no início da infância. O manejo é geralmente feito por uma equipe multidisciplinar e varia de acordo com a severidade das complicações da doença. Aplica-se isso, inclusive, ao tratamento farmacológico, o qual deve ser individualizado para cada paciente de acordo com a classificação da doença do paciente. Este relato descreve o caso de Osteogênese imperfeita em um indivíduo do sexo masculino de 14 anos de idade.

Palavras chaves: osteogênese imperfeita, fraturas, óssea, diagnóstico, tratamento, multidisciplinar.

3.2 INTRODUÇÃO

A osteogênese imperfeita é uma doença do colágeno, de caráter genético e com incidência estimada de 1:20.000 nascimentos. A causa mais comum da OI é a mutação em genes que codificam as cadeias alfa-1 e alfa-2 do colágeno tipo 1 (COL1A1 e COL1A2). Embora as mutações do COL1A1 e COL1A2 sejam consideradas as principais causas, outros 17 genes, tanto autossômicos dominantes quanto recessivos, já foram identificados como possíveis causas de diferentes fenótipos da osteogênese imperfeita (PALOMO; VILAÇA; LAZARETTI-CASTRO, 2017). Isto implica em grande variabilidade de manifestações clínicas, visto que a apresentação da Osteogênese imperfeita (OI) varia de acordo com o efeito da mutação. Sendo assim, diz-se que a OI é um grupo fenotipicamente e genotipicamente heterogêneo de desordens do tecido conjuntivos que apresentam anormalidades ósseas similares (FORLINO; MARINI, 2016). Indivíduos acometidos por essa doença tipicamente apresentam baixa massa óssea, bem como fragilidade óssea, o que acarreta em suscetibilidade a fraturas, deformidades, compressão vertebral e atraso no crescimento (MARINI et al., 2017). Nesse contexto, levando em consideração a heterogeneidade da OI, utilizam-se sinais tanto clínicos quanto radiológicos para avaliar a fragilidade óssea, classificando-a nos tipos I a IV de Sillence. O tipo II é a forma mais grave da doença, sendo letal ainda no período perinatal; o tipo I é a forma branda não-deformante; o tipo IV é a forma moderada; e o tipo III é a forma severa progressivamente deformante (HARRINGTON; SOCHETT; HOWARD, 2014).

Com a descoberta de mutações em novos genes, além do COL1A1 e COL1A2, causadoras de osteogênese imperfeita, uma adaptação da classificação original de Sillence foi elaborada, sendo esta baseada no gene mutado e no mecanismo causador da doença. Na classificação genética, os tipos I-IV clássicos de Sillence ficam restritos às mutações do COL1A1 ou COL1A2, e os novos genes ganham números diferentes baseado na mutação, sem qualquer correlação clínica (MARINI et al., 2017).

3.3 QUADRO CLÍNICO

A apresentação da Osteogênese imperfeita (OI) varia de acordo com a mutação do gene afetado. As características mais marcantes da OI são as fraturas de baixo impacto, deformidades (arqueamento) de ossos longos e atraso no crescimento (FORLINO; MARINI, 2016). Outras alterações esqueléticas dignas de nota incluem macrocefalia, fácies triangular, deformidades do

tórax como pectus carinatum ou excavatus e tórax em tonel. Deformidades da coluna vertebral e de ossos longos também são comuns, crianças com doença severa muitas vezes apresentam encurvamento anterolateral do fêmur encurvamento anterior da tíbia, com isso, há aumento do estresse sobre o osso, aumentando o risco de fraturas (SHAKER et al., 2015). Além de múltiplas fraturas decorrentes da fragilidade óssea e das deformidades, outras manifestações clínicas podem estar presentes, como: baixa estatura, escoliose, deformidades na base do crânio, esclera azulada, perda de audição e até mesmo alterações dentárias. Nesse contexto, evidencia-se que a OI é uma desordem com apresentações não apenas esqueléticas, as já citadas alterações oculares (esclera azulada), perda auditiva e anormalidades dentárias (dentinogênese imperfeita) são exemplos disso, bem como envolvimento cardiovascular com dilatação da raiz aórtica e regurgitação valvar, diminuição da função pulmonar e até mesmo hipercalciúria (Quadro 1).

Sendo assim, é importante salientar que a OI é um grupo de desordens do tecido conjuntivo fenotipicamente heterogêneo. Tal conceito é importante para entendermos a gravidade dos casos de Osteogênese imperfeita, visto que o quadro clínico varia de acordo com a severidade da doença, sendo esta avaliada pela classificação de Sillence (Quadro 2). Essa divide a doença nos tipos leve não deformante (tipo I), moderado (tipo IV), severo progressivamente deformante (tipo III) e letal perinatal (tipo II). A OI tipo I deriva de um defeito quantitativo na produção do colágeno devido a um alelo silenciado do gene COL1A1, sem alterações estruturais do colágeno tipo 1. Atualmente, classificações genéticas – diferentemente da classificação de Sillence, que é uma classificação clínica – vem sendo utilizadas. Estas usam os tipos I, II, III e IV de Sillence apenas para as mutações do colágeno – responsáveis por 85-90% do casos (PALOMO; VILAÇA; LAZARETTI-CASTRO, 2017) -, e os números subsequentes são distribuídos para cada novo gene descoberto (FORLINO; MARINI, 2016).

A apresentação clássica da OI tipo I é um quadro de fraturas pré-puberais não causadoras de deformidade, bem como diminuição do número dessas após o término do crescimento (HARRINGTON; SOCHETT; HOWARD, 2014). Os tipos II, III, e IV, em contrapartida, resultam de defeito estrutural do colágeno tipo 1, oriundo de mutações no COL1A1 ou COL1A2.

O tipo I de Sillence é associado com baixa massa óssea e risco aumentado de fraturas de ossos longos. É comum também encontrarmos esclera azulada e risco aumentado de perda de audição. Ainda, no tipo I são incomuns fraturas no nascimento, bem como deformidade de ossos longos ou coluna e dentinogênese imperfeita.

Na osteogênese imperfeita tipo II, a forma letal no período perinatal, há extremo acometimento ósseo. Deformidades severas em ossos longos, pobre ossificação facial e do crânio podem ser

detectados por ultrassonografia a partir da 18ª semana de gestação. (PALOMO; VILAÇA; LAZARETTI-CASTRO, 2017). Ainda são observadas múltiplas fraturas intrauterinas de costelas. Nesse tipo, 90% dos nascidos morrem com até 4 semanas de vida.

Fragilidade óssea severa e deformidades progressivas são as características mais marcantes da Osteogênese imperfeita tipo III. Diferentemente da tipo I, fraturas e osteopenia são encontradas em radiografias logo ao nascimento. Escleras azuladas também pode ser encontradas, embora exista uma tendência de, no tipo III, diminuição da cor azul ao longo do tempo. Baixa estatura é clássico deste tipo, bem como cifoescoliose progressiva iniciando ainda na infância. Em adultos, hipoacusia é comum.

Aqueles com OI tipo IV têm fraturas recorrentes. Fator importante para diferenciação do tipo III com o tipo IV é a deformidade, que neste é variável, enquanto naquele é severa e progressiva. Ademais, no tipo IV esclera azulada e diminuição da audição são incomuns. (PALOMO; VILAÇA; LAZARETTI-CASTRO, 2017).

3.4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da Osteogênese imperfeita se dá através de história detalhada, exame físico, densidade mineral óssea de coluna lombar (BMD), bioquímica óssea e achados radiográficos. A BMD é geralmente reduzida e, embora importante, de forma isolada não é específica, tampouco fornece o diagnóstico de OI. (PALOMO; VILAÇA; LAZARETTI-CASTRO, 2017). Alguns tipos podem ser diagnosticados ainda no período pré-natal, enquanto outros somente são diagnosticados no nascimento ou então no início da infância. É de suma importância também excluir causas metabólicas de osteoporose como osteoporose idiopática ou juvenil, bem como excluir abuso infantil, importante causa de fraturas em crianças, com maior incidência no primeiro ano de vida. Os sinais mais comuns indicativos de abuso são fraturas de costelas e uma lesão metafisária clássica de fêmur. Na suspeita de abuso, deve-se buscar outros sinais que podem corroborar o diagnóstico, como hemorragia de retina e equimoses. Em apresentações como essa, osteogênese imperfeita torna-se um diagnóstico improvável, tendo incidência entre 2 e 5% (PALOMO; VILAÇA; LAZARETTI-CASTRO, 2017).

Achados radiográficos típicos de OI incluem osteopenia generalizada, ossos longos com evidências de encurvamento, são comuns também fraturas vertebrais, com a prevalência estimada de 71% na OI tipo I. Nos membros inferiores são encontradas fraturas espirais ou

transversas de ossos longos. Além disso fraturas de avulsão em olécrano e patela decorrentes da força tensil do osso reduzida também são comuns (HARRINGTON; SOCHETT; HOWARD, 2014).

Como já é de conhecimento, a OI é uma doença com diversas apresentações fenotípicas, sendo assim, cada grupo da classificação de Sillence possui uma apresentação típica diferente. Existe, no entanto, um sinal clínico, o mais importante quando considerado de forma isolada, encontrado em todos os tipos, a fragilidade óssea.

Embora o diagnóstico tipicamente seja feito através da história do paciente, exame clínico e radiografias, em centros com disponibilidade, pode-se lançar mão de métodos de sequenciamento de DNA para o diagnóstico. Este método, além de apontar a causa exata da doença, estabelece também informações sobre o risco de recorrência da OI no que diz respeito a doença recessiva ou dominante (TREJO; RAUCH, 2016).

Rastreamento de rotina geralmente se limita aos exames ultrassonográficos pré-natais, os quais podem identificar a forma letal perinatal (Sillence II) entre 14 e 16 semanas de gestação. Após a 18ª semana, é possível identificar, através do ultrassom, o tipo III de silence, quando o crescimento longitudinal se aproxima do quinto percentil (MARINI et al., 2017). Mostra-se de grande importância a avaliação de encurtamento severo de membros e fraturas no feto, visto que, após confirmação genética, fornecem informações para interrupção precoce da gestação.

3.5 TRATAMENTO

Não há cura para a Osteogênese imperfeita, sendo o manejo guiado pelos sintomas e severidade das complicações. Sendo assim, o objetivo terapêutico na OI varia com o fenótipo, idade, severidade e também com o status funcional do paciente. Aqueles com doença leve poderão ter poucas limitações, como evitar esportes de contato. Já em recém-nascidos com doença severa, a reabilitação física é componente crucial do tratamento, e fornece auxílio aos pais no que diz respeito a lidar com um bebê frágil. Tratamento ortopédico geralmente é reservado ao manejo de fraturas, redução de mobilidade, deformidades de ossos longos e escolioses.

O tratamento farmacológico é feito com bifosfonados, visto que levam a aumento da densidade mineral óssea e redução na incidência de fraturas. Sabe-se que esses atuam na diminuição da atividade osteoclástica e, portanto, inibem a reabsorção óssea. Embora os bifosfonados não melhorem a qualidade do osso anormal, eles aumentam a densidade mineral óssea –

principalmente nos primeiros 2 a 4 anos de tratamento -, aumentando também a força mecânica (THOMAS; DIMEGLIO, 2016). Tal classe de medicamentos também possui importante efeito nas vértebras durante o crescimento e podem induzir remodelamento nas fraturas de compressão vertebral de crianças com osteogênese imperfeita, contudo, tratando-se de desenvolvimento de escoliose, o mesmo benefício não é encontrado (TREJO; RAUCH, 2016). No que diz respeito a ossos longos, o efeito dos bifosfonados é menos acentuado, visto que as taxas de fraturas de ossos longos ainda são elevadas (PALOMO; VILAÇA; LAZARETTI-CASTRO, 2017).

Em crianças menores de 2 anos, doses de 0.5mg/kg de Pamidronato, aplicadas em 3 dias sucessivos, a cada 2 meses, demonstram benefícios. O mesmo vale para crianças entre 2 e 3 anos e doses de 0.75mg/kg, administradas em 3 dias sucessivos, em intervalos de 3 meses. Já crianças maiores de 3 anos tem benefícios com doses de 1.0mg/kg de Pamidronato, em 3 dias sucessivos, intervaladas em 4 meses. Alternativo ao Pamidronato, existe o Zoledronato, que pode ser aplicado em infusão única, sem necessidade de aplicações em 3 dias sucessivos. Para este medicamento, a posologia mais usada é de 0.05mg/kg, e as infusões tem intervalos de 6 meses. Importante ressaltar que o protocolo com Zoledronato só é utilizado em crianças maiores que 2 anos, além disso, no que diz respeito ao protocolo com Pamidronato, a dose máxima diária é de 60mg. (Tabela 1). Quanto a via de administração, utiliza-se única e exclusivamente a via endovenosa, visto que não há benefícios descritos com o uso de bifosfonados orais. A decisão de iniciar o tratamento farmacológico com bifosfonados é embasada na avaliação da severidade clínica da criança – presença de deformidades de ossos longos, dor óssea, fraturas frequentes – e não na densidade mineral óssea analisada de forma isolada (HARRINGTON; SOCHETT; HOWARD, 2014). Na primeira exposição ao tratamento endovenoso com pamidronato, zoledronato, ou ainda outro bifosfonado, deve-se atentar aos potenciais efeitos adversos, como hipocalcemia, febre e vômitos (TREJO; RAUCH, 2016).

Embora benéfico em crianças, o tratamento farmacológico com bifosfonados não demonstrou o mesmo benefício em adultos, há certo aumento na densidade mineral óssea, mas não há evidência que demonstre efeito positivo no risco de fraturas (PALOMO; VILAÇA; LAZARETTI-CASTRO, 2017).

Como já fora citado, reserva-se o tratamento ortopédico para o manejo de fraturas, escolioses e cifoses. O uso de hastes intramedulares em ossos longos pode estabilizar uma fratura severa, além de fornecer suporte interno para a recuperação após a correção da deformidade. Hastes de Fassier-duval são minimamente invasivas, sem necessidade de artrostomia e estão associadas com melhora na deambulação. Pode-se ainda lançar mão de Fios de Kirchner em casos de

doença severa com atraso de crescimento. Artroplastias de quadril e joelho vem se tornando bastante comuns em adultos, visto que nesses pacientes, deambulação e idade contribuem para osteoartrite. (FORLINO; MARINI, 2016). Evidentemente que a estratégia a ser adotada varia de acordo com a idade do paciente e com osso em que há fratura e/ou deformidade.

Recém-nascidos com fraturas tem maior benefício com imobilização e conforto do membro enquanto há formação do calo ósseo inicial, após isto, com o membro estável, indica-se reabilitação com fisioterapia.

Deformidades de fêmur e tibia podem ser tratadas com osteotomia e hastes intramedulares tanto no período da fratura quanto eletivamente. Algumas hastes modernas podem alongar conforme o crescimento da criança, diminuindo a necessidade de outros procedimentos comuns (HARRINGTON; SOCHETT; HOWARD, 2014).

Este relato descreve o caso de um jovem de 14 anos, com mãe portadora de osteogênese imperfeita, e histórico de 8 fraturas até os 14 anos, todas de baixo impacto. Além disso, apresenta escleras azuladas e estatura dentro dos limites da normalidade (Figura 5), o que vai de encontro com o quadro clínico típico de Osteogênese imperfeita tipo I de Sillence. Análise genética demonstrou mutação mais prevalente encontrada, no gene COL1A1. O protocolo de tratamento instituído com Pamidronato endovenoso vai de encontro aos protocolos preconizados na literatura, com doses de 0,5-1mg/Kg em 3 dias consecutivos, realizados a cada 4 meses. Além disso, também de acordo com o que é imposto pela literatura, recebeu encaminhamentos para a otorrinolaringologia para avaliação de perda auditiva, bem como para acompanhamento com fisioterapeuta.

5 CONCLUSÃO

A osteogênese imperfeita é uma doença que apresenta grande impacto na qualidade de vida dos pacientes. As terapias farmacológicas atuais com bifosfonados endovenosos apresentam bons resultados quando falamos de melhora na densidade mineral óssea, remodelamento vertebral e redução de fraturas, no entanto, tais benefícios não foram percebidos em tratamentos a longo prazo, principalmente quanto a redução de fraturas de ossos longos e segurança da terapia endovenosa com bifosfonados. A osteogênese imperfeita carece de uma terapia curativa, no entanto, diversos estudos no âmbito genético vêm sendo realizados, com descobertas de novas mutações genéticas causadores desta patologia, o que pode vir a guiar futuras terapias específicas para cada gene alterado. Além disso, é evidente que, mesmo com os avanços na terapia farmacológica e descobertas de novos genes, há grande necessidade de manejo

multidisciplinar para esses pacientes, visto que as implicações clínicas não são apenas esqueléticas.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASTROM, E.; JORULF, H.; SODERHALL, S.. Intravenous pamidronate treatment of infants with severe osteogenesis imperfecta. **Archives Of Disease In Childhood**, [s.l.], v. 92, n. 4, p.332-338, 17 nov. 2006.

BARDAI, Ghalib et al. Osteogenesis Imperfecta Type I Caused by COL1A1 Deletions. **Calcified Tissue International**, [s.l.], v. 98, n. 1, p.76-84, 19 out. 2015.

BIGGIN, A.; MUNNS, C. F.. Osteogenesis Imperfecta: Diagnosis and Treatment. **Current Osteoporosis Reports**, [s.l.], v. 12, n. 3, p.279-288, 26 jun. 2014.

BONAFE, Luisa et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. **American Journal Of Medical Genetics Part A**, [s.l.], v. 167, n. 12, p.2869-2892, 23 set. 2015.

Forlino, A., & Marini, J. C. (2016). Osteogenesis imperfecta. **The Lancet**, 387(10028), 1657–1671

HALD, Jannie D et al. Bisphosphonates for the Prevention of Fractures in Osteogenesis Imperfecta: Meta-Analysis of Placebo-Controlled Trials. **Journal Of Bone And Mineral Research**, [s.l.], v. 30, n. 5, p.929-933, 16 abr. 2015.

Harrington, J., Sochett, E., & Howard, A. (2014). Update on the Evaluation and Treatment of Osteogenesis Imperfecta. **Pediatric Clinics of North America**, 61(6), 1243–1257

HOYER-KUHN, Heike; NETZER, Christian; SEMLER, Oliver. Osteogenesis imperfecta: pathophysiology and treatment. **Wiener Medizinische Wochenschrift**, [s.l.], v. 165, n. 13-14, p.278-284, 9 jun. 2015.

LAND, Christof et al. Vertebral morphometry in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: Effect of intravenous pamidronate treatment. **Bone**, [s.l.], v. 39, n. 4, p.901-906, out. 2006.

Marini, J. C., Forlino, A., Bächinger, H. P., Bishop, N. J., Byers, P. H., Paepe, A. D., ... Semler, O. (2017). Osteogenesis imperfecta. **Nature Reviews Disease Primers**, 3, 17052

Palomo, T., Vilaça, T., & Lazaretti-Castro, M. (2017). Osteogenesis imperfecta. **Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity**, 24(6), 381–388

PATEL, R.m. et al. A cross-sectional multicenter study of osteogenesis imperfecta in North America - results from the linked clinical research centers. **Clinical Genetics**, [s.l.], v. 87, n. 2, p.133-140, 30 maio 2014.

RAUCH, Frank et al. Genotype–phenotype correlations in nonlethal osteogenesis imperfecta caused by mutations in the helical domain of collagen type I. **European Journal Of Human Genetics**, [s.l.], v. 18, n. 6, p.642-647, 20 jan. 2010.

RAUCH, Frank et al. Pamidronate in Children and Adolescents with Osteogenesis Imperfecta: Effect of Treatment Discontinuation. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s.l.], v. 91, n. 4, p.1268-1274, abr. 2006.

REID, Ian R.. Short-term and long-term effects of osteoporosis therapies. **Nature Reviews Endocrinology**, [s.l.], v. 11, n. 7, p.418-428, 12 maio 2015.

SARAFF, Vrinda; HÖGLER, Wolfgang. ENDOCRINOLOGY AND ADOLESCENCE: Osteoporosis in children. **European Journal Of Endocrinology**, [s.l.], v. 173, n. 6, p.185-197, dez. 2015.

SATO, Atsuko et al. Scoliosis in osteogenesis imperfecta caused by COL1A1/COL1A2 mutations — genotype–phenotype correlations and effect of bisphosphonate treatment. **Bone**, [s.l.], v. 86, p.53-57, maio 2016.

SHAKER, Joseph L. et al. Recent developments in osteogenesis imperfecta. **F1000research**, [s.l.], v. 4, p.681-681, 7 set. 2015.

THOMAS, Inas H.; DIMEGLIO, Linda A.. Advances in the Classification and Treatment of Osteogenesis Imperfecta. **Current Osteoporosis Reports**, [s.l.], v. 14, n. 1, p.1-9, fev. 2016.

Tournis, S., & Dede, A. D. (2018). Osteogenesis imperfecta – A clinical update. **Metabolism**, 80, 27–37

TRANCOZO, Maira et al. Osteogenesis imperfecta in Brazilian patients. **Genetics And Molecular Biology**, [s.l.], v. 42, n. 2, p.344-350, jun. 2019.

Trejo, P., & Rauch, F. (2016). Osteogenesis imperfecta in children and adolescents—new developments in diagnosis and treatment. **Osteoporosis International**, 27(12), 3427–3437

VAN DIJK, F.s.; SILLENCE, D.o.. Osteogenesis imperfecta: Clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. **American Journal Of Medical Genetics Part A**, [s.l.], v. 164, n. 6, p.1470-1481, 8 abr. 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO 2007 growth reference data for 5-19 years boys. Disponível em: <https://www.who.int/growthref/who2007_height_for_age/en/>. Acesso em: 18 de setembro. 2019

APÊNDICES E ANEXOS

APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE

Você está sendo convidado a participar, como voluntário, no estudo “Osteogênese Imperfeita - Relato de caso”

Este estudo pretende de difundir e expandir o conhecimento quanto a esta patologia.

Acreditamos que ela seja importante para ampliar o conhecimento médico quanto a apresentação clínica, evolução e manejo da osteogênese imperfeita.

A minha participação no referido estudo será no sentido de fornecer informações clínicas, bem como história médica, familiar e acesso a exames complementares.

Garantimos também sua privacidade e ressaltamos que a concordância em participar deste estudo não implicará em qualquer modificação no tratamento/acompanhamento que já está sendo feito. Caso você tenha qualquer dúvida ou novas perguntas sobre seus direitos como participante deste estudo, ou se sentir-se prejudicado pela sua participação, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Centro Universitário Franciscano - CEP, no telefone (55) 3220-1200, ramal 1289, e-mail cep@unifra.br.

Eu,, responsável legal por, fui informado (a) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada. Recebi informação a respeito do **tratamento ou avaliação** recebido e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão se assim eu o desejar. O Prof. Daniel Luis Zanchet certificou-me de que todos os dados desta pesquisa referentes a mim serão confidenciais, **bem como o meu atendimento não será modificado** em razão deste estudo e terei liberdade de retirar meu consentimento de participação na pesquisa, face a estas informações.

TCLE em duas vias/assinadas/rubricas

Declaro que recebi cópia do presente Termo de Consentimento.

Assinatura do Participante/Responsável

___/___/___

Nome do Participante/Responsável

Assinatura – pesquisador responsável

Nome – pesquisador responsável

___/___/___

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar

CENTRO UNIVERSITÁRIO FRANCISCANO

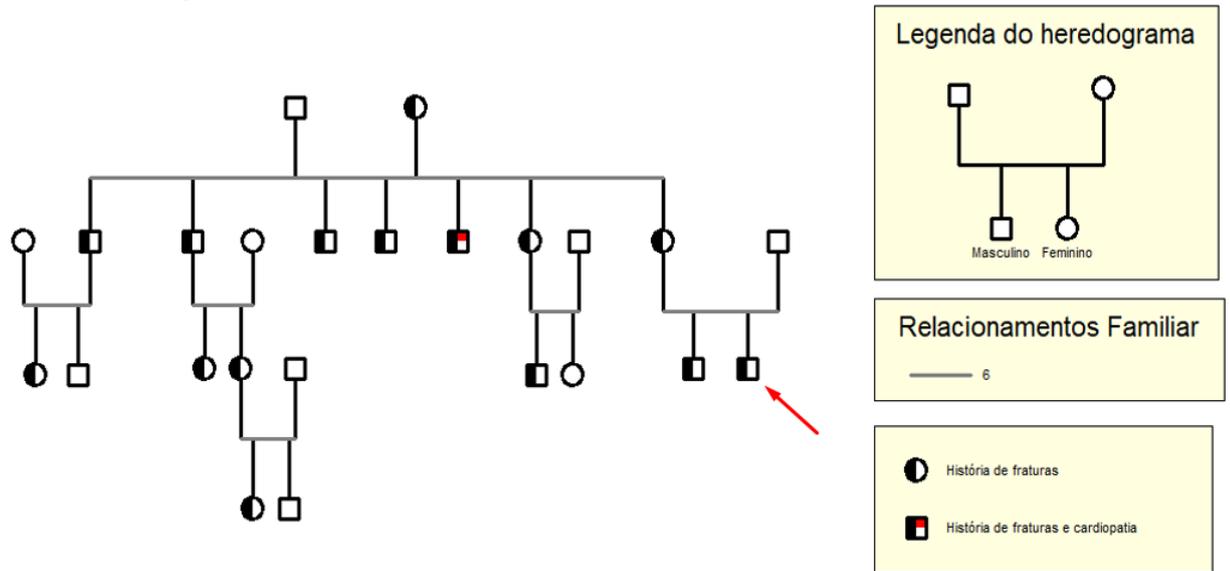
PRÉDIO DA MEDICINA 8º ANDAR

CEP 97.010-032

FONE : 55 3026.6971

ANEXOS

Figura 1 – Heredograma da família



Fonte: Do autor.

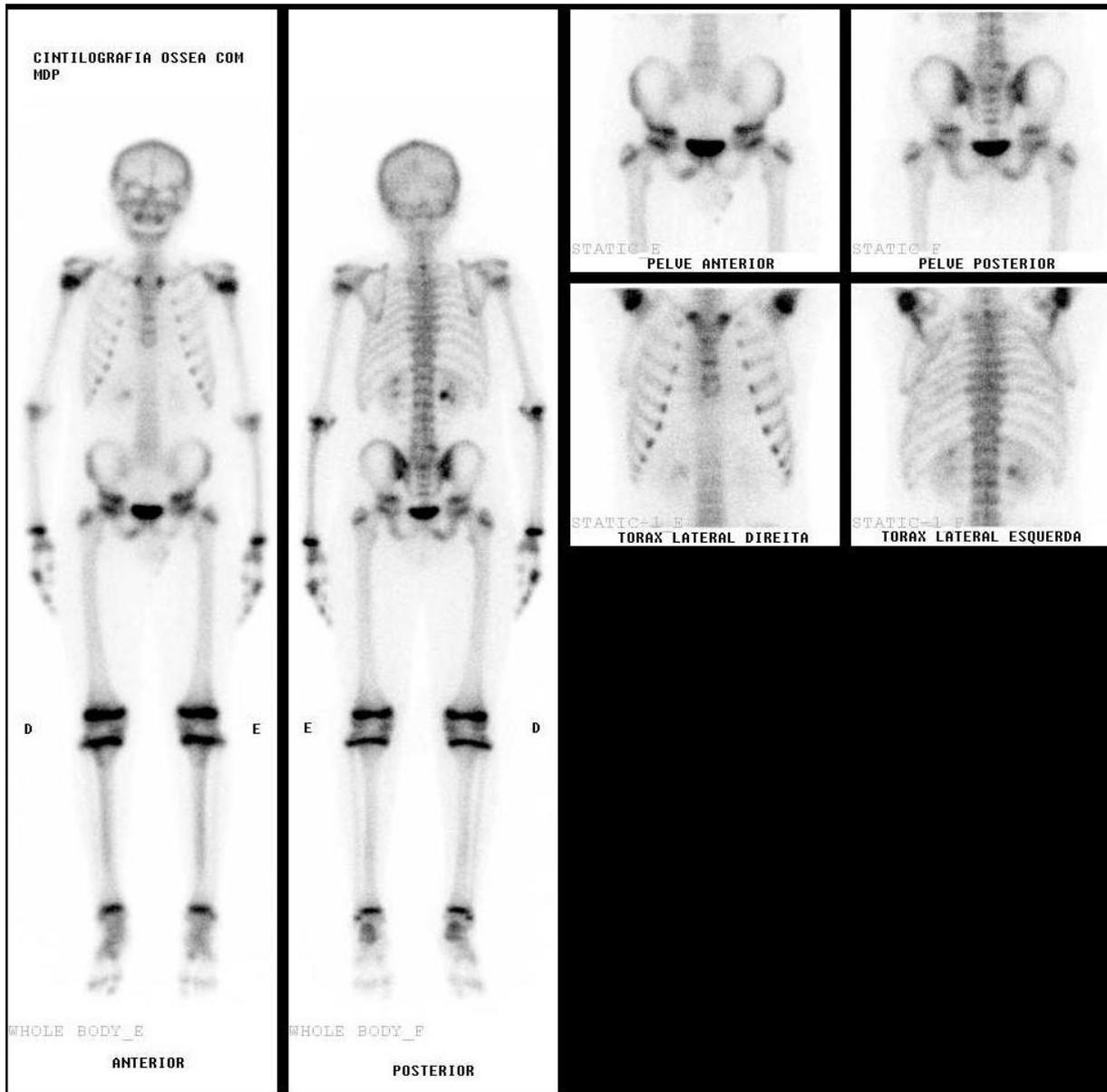
* A seta vermelha indica o indivíduo deste relato

Figura 2 – Escleras azuladas



Fonte: Do autor.

Figura 3 – Cintilografia Óssea de maio de 2018



Fonte: Do autor.

Figura 4 – Análise genética

Exame: Painel de Doenças Esqueléticas

Resultado

Diagnóstico: Osteogênese Imperfeita tipo 1

| Gene | Posição | Varição | Consequência | Cópias |
|--------|------------------|---------|---------------------------|---------------------------|
| COL1A1 | chr17:48.267.063 | G > A | p.Arg882* ENST00000225964 | Heterozigose (1 cópia) |

5 Definitivamente patogênico

Genes analisados:

ABL1 ACAN ACP5 ACVR1 ADAMTSL2 AGA AGPS ALPL ALX1 ALX3 ALX4 AMER1 ANKH ANO5 ARCNI ARSB ARSE ASCC1
 ATP6V0A2 B3GALT6 B3GAT3 B4GALT7 BGN BHLHA9 BMP1 BMP2 BMPER BMPR1B C12orf57 CA2 CANT1 CASR CCDC8
 CCN6 CDC45 CDC6 CDKN1C CDT1 CEP120 CHST11 CHST3 CHSY1 CLCN7 COG1 COL10A1 COL11A1 COL11A2 COL1A1
 COL1A2 COL2A1 COL9A1 COL9A2 COL9A3 COMP CREB3L1 CRTAP CTSA CTSK CUL7 CYP26B1 CYP27B1 CYP2R1 C1CN5
 DDR2 DDX58 DHCR24 DHODH DIP2C DLL3 DLX3 DLX5 DMP1 DVL1 DVL3 DYM DYNC2H1 DYNC2L1 EBP EDNRA EFN1
 EFTUD2 EHHADH EIF2AK3 EIF4A3 ENPP1 ESCO2 EVC EVC2 EXT1 EXT2 FAM111A FAM20C FAM98C FBLN1 FBN1
 FERMT3 FGF16 FGF23 FGF9 FGFR1 FGFR2 FGFR3 FIG4 FKBP10 FLNA FLNB FN1 FNDC3B FUCA1 FZD2 GALNS GDF3
 GDF5 GDF6 GJA1 GLB1 GLI1 GLI3 GMNN GNAS GNPAT GNPTA GNPTG GNS GORAB GPC6 GPX4 GUSB HDAC4
 HDAC6 HES7 HGSNAT HNF4A HNRNPA1 HNRNPA2B1 HOXA11 HOXA13 HOXD13 HPGD HSPG2 ICK IDS IDUA IFIH1
 IFITM5 IFT122 IFT140 IFT172 IFT43 IFT52 IFT80 IFT81 IHH IMPAD1 INPPL1 INTU IQCE KAT6B KIAA0586 KIF22 LBR LEMD3
 LFNG LIFR LMNA LMX1B LONP1 LRP4 LRP5 LTBP3 MAFB MAN2B1 MAP3K20 MAP3K7 MATN3 MBTPS1 MBTPS2 MCM3
 MCM5 MCM7 MECOM MEOX1 MESP2 MMP13 MMP2 MMP9 MNX1 MSX2 MYH3 MYO18B MYT1 NAGLU NANS NEK1 NEU1
 NKX3-2 NOG NOTCH2 NPR2 NSDHL NT5E NUDT6 OBSL1 ORC1 ORC4 ORC6 OSTM1 P3H1 P4HB PAM16 PAPS52 PCGF2

Fonte: Do autor.

Quadro 1 – Manifestação extraesqueléticas da osteogênese imperfeita

| |
|---|
| Perda auditiva |
| Anormalidades dentárias <ul style="list-style-type: none">• Dentinogênese imperfeita• Mal-oclusão |
| Esclera azul/cinza |
| Anormalidades do tecido conjuntivo <ul style="list-style-type: none">• Hiperextensibilidade articular |
| Hipercalcúria |
| Envolvimento cardiovascular <ul style="list-style-type: none">• Dilatação da raiz da aorta• Prolapso de válvula mitral |
| Alterações neurológicas <ul style="list-style-type: none">• Macrocefalia• Hidrocefalia• Invaginação basilar |

Fonte: adaptado de Marini et al., (2017).

Quadro 2 – Classificação da Osteogênese imperfeita

| | |
|----------|--|
| Tipo I | Esclera azulada, estatura próxima do normal, perda auditiva de início tardio, sem dentinogênese imperfeita aparente |
| Tipo II | Forma letal no período perinatal |
| Tipo III | Variedade progressivamente deformante |
| Tipo IV | Esclera branca, baixa estatura, deformidades ósseas, dentinogênese imperfeita – mais severa que o tipo I, menos severa que o tipo II e III |

Adaptado de Marini et al., (2017)

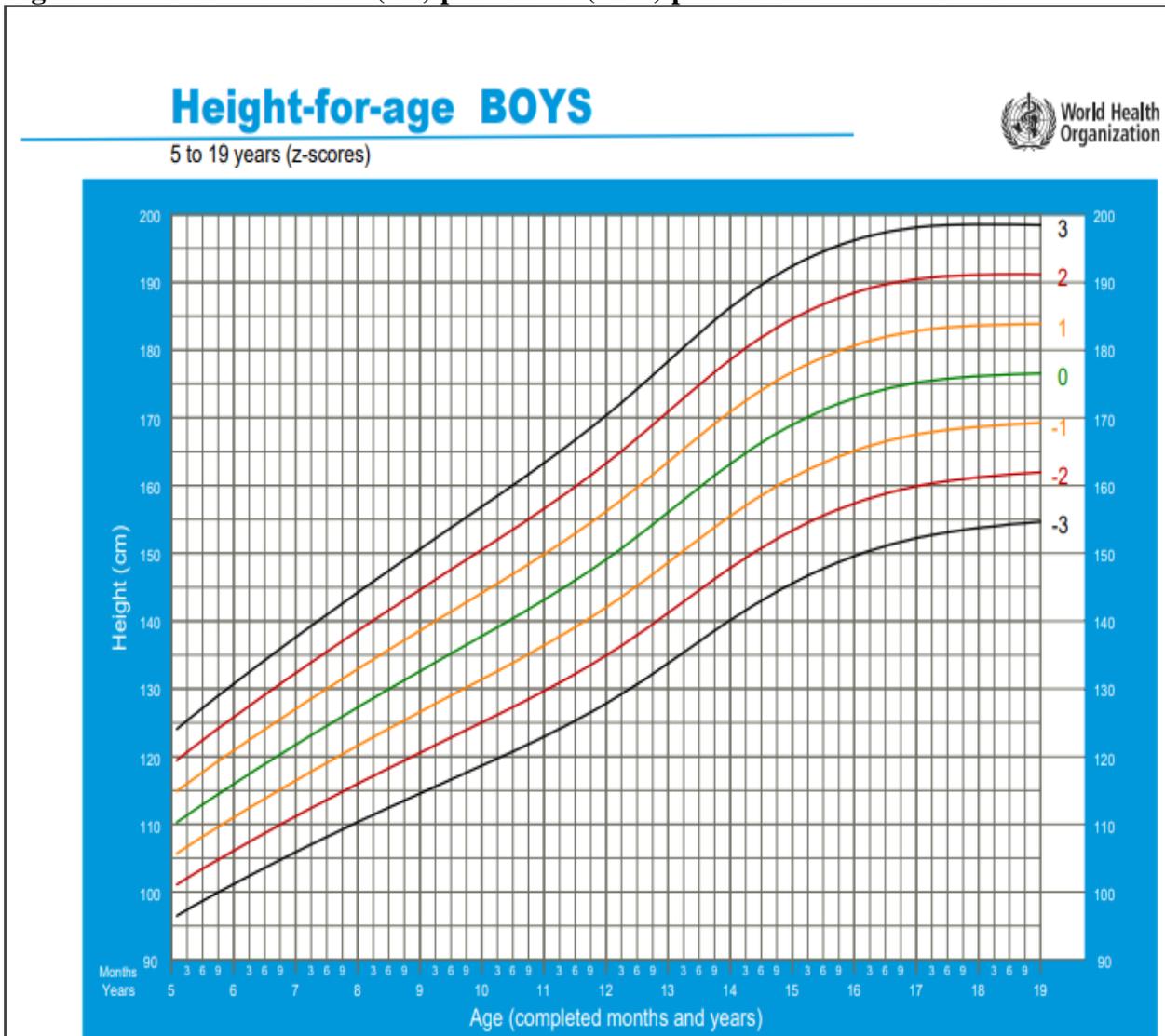
Fonte:

Tabela 1 – Protocolos mais utilizados no tratamento de Osteogênese imperfeita com Bifosfonados

| Protocolos mais utilizados de Bifosfonados endovenosos | | | |
|---|-----------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Bifosfonados (EV) | Dose de acordo com a idade | | |
| | Menores de 2 anos | Entre 2-3 anos | Maiores de 3 anos |
| Pamidronato (3 dias sucessivos) | 0.5mg/kg a cada 2 meses | 0.75mg/kg a cada 3 meses | 1.0mg/kg a cada 4 meses |
| Zoledronato (Infusão única) | Somente em estudos | 0.05mg/kg a cada 6 meses | |

Fonte: Adaptado de Palomo, Vilaça e Lazaretti-Castro (2017)

Figura 5 - Gráfico de altura (cm) para idade (anos) para meninos de 5 a 19 anos



Fonte: WHO, 2007