

## OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

### OSTEOGENESIS IMPERFECTA

Regina Helena Elnecape, Cristiane Kopacek Zilz, José Augusto Sisson de Castro

#### RESUMO

Osteogênese imperfeita é uma doença genética caracterizada por fragilidade óssea e causada por alterações no colágeno tipo 1. A incidência em nosso meio ainda é desconhecida. O espectro clínico varia de casos leves a graves. Fraturas de repetição, deformidades ósseas e baixa estatura são os achados mais comuns. O principal diagnóstico diferencial é com maus tratos na infância. Ao tratamento de suporte tem sido acrescido o uso de bisfosfonados – drogas que inibem a reabsorção óssea –, com resposta positiva na diminuição das fraturas e aumento da densidade mineral óssea.

**Unitermos:** Osteogênese imperfeita, fragilidade óssea, fraturas, infância.

#### ABSTRACT

Osteogenesis imperfecta is a genetic disorder characterized by bone fragility and caused by changes in type I collagen. Its incidence in our country remains unknown. Clinical spectrum ranges from mild to severe cases, with repeated fractures, bone deformities and poor growth being the most common clinical findings. The main differential diagnosis is child abuse. Bisphosphonates, which inhibit bone resorption, are used in addition to supportive measures, with a reduction in the number of fractures and an increase in bone mineral density.

**Key words:** Osteogenesis imperfecta, bone fragility, fractures, childhood.

---

Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS.  
Correspondência: Regina Helena Elnecape, Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, Prédio 12, 4º andar, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS. Tel.: (51) 2101-8127. Fax: (51) 2101-8777. E-mail: rhe@portoweb.com.br.

---

## OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

O osso é formado por matriz colágena, sobre a qual cálcio e fósforo são depositados na forma de hidroxiapatita. Osteogênese imperfeita (OI) é uma doença caracterizada por fragilidade óssea causada por defeito qualitativo ou quantitativo do colágeno tipo 1, sintetizado por osteoblastos (1,2).

A incidência estimada de OI nos EUA é de um caso para cada 20 a 25.000 nascidos vivos (2), mas, no Brasil, esta informação não é conhecida. A OI corresponde a um grupo de alterações hereditárias, na sua maioria autossômicas dominantes, causadas por inúmeras mutações em um dos dois genes que codificam as cadeias alfa do colágeno tipo 1 (COL1A1 e COL1A2) (1,2).

A presença de proteína estrutural anormal determina a fragilidade óssea. Nessa doença, há diminuição da densidade mineral óssea, fraturas aos mínimos traumas e deformidades ósseas. A gravidade destes achados é bastante variável, com formas letais de fraturas intra-uterinas até fraturas que só ocorrerão na adolescência e vida adulta (1,2). Alguns pacientes têm comprometimento da estatura, bem como dentinogênese imperfeita, escleras azuis e frouxidão ligamentar, pois o colágeno tipo 1 também está presente nos dentes, pele, tendões e esclera. De acordo com a apresentação clínica, foi proposta por Sillence et al., em 1979, a classificação com os tipos I a IV (3), que até hoje ainda é a mais aceita. Recentemente, foram incluídos os subtipos V, VI e VII pelo grupo canadense do Shriners Hospital for Children de Montreal (tabela 1) (2).

## OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

**Tabela 1. Classificação da osteogênese imperfeita**

Tipo	Expressão clínica	Aspectos clínicos típicos	Mutações associadas
I	Leve	Altura normal ou baixa estatura leve, esclera azulada, sem alterações dentárias	COL1A1 com <i>stop codon</i> prematuro
II	Letal	Múltiplas e graves fraturas em costelas e ossos longos ao nascer, deformidades graves, ossos achatados e hipodensos, esclera escura	COL1A1 ou A2 com substituições de glicina
III	Grave	Baixa estatura acentuada, face triangular, escoliose grave, esclera acinzentada, DI	COL1A1 ou A2 com substituições de glicina
IV	Moderada	Baixa estatura moderada, escoliose leve a moderada, esclera branca ou cinza, DI	COL1A1 ou A2 com substituições de glicina
V	Moderada	Baixa estatura leve a moderada, esclera normal, sem DI, deslocamento da cabeça do rádio, membrana interóssea mineralizada, calo ósseo hiperplásico	Desconhecida
VI	Moderada a grave	Baixa estatura moderada, escoliose, esclera normal, sem DI, excesso de osteóide e lamelas ósseas como escamas de peixe	Desconhecida
VII	Moderada	Baixa estatura leve, úmeros e fêmures curtos, coxa vara, esclera e dentes normais	Desconhecida

DI = *dentinogênese imperfeita*.

A gravidade das fraturas decresce na seguinte ordem: tipo II > tipo III > tipos VII, VI, V, IV > tipo I. Cerca de 50% dos casos são do tipo I; 20%, do tipo II; 20%, do tipo III; e os 5% a 10% restantes, dos tipos IV, V, VI e VII (2).

### DIAGNÓSTICO

Tal diagnóstico deve ser considerado em qualquer criança com fraturas de repetição, aos mínimos traumas (1,2,4). Baseia-se, principalmente, nos sinais e aspectos clínicos descritos na tabela 1. A presença de baixa estatura, escoliose, deformidade basilar do crânio, esclera azul, déficit auditivo, dentes opalescentes ou de rápido desgaste (*dentinogênese imperfeita*), aumento da frouxidão ligamentar e ossos wormianos no crânio também sugere o diagnóstico (4).

Os estudos radiográficos podem contribuir muito, mas o papel diagnóstico de outros testes, como a densitometria óssea e as dosagens dos marcadores da remodelação, não está estabelecido nas OI.

A suspeita diagnóstica é reforçada se houver história familiar positiva; porém, quando o quadro não for típico, pode-se analisar a quantidade e estrutura do procolágeno tipo 1, derivado de cultura de fibroblastos da pele dos pacientes, ou extrair o DNA de leucócitos e mapear as mutações nas regiões dos genes COL1A1 e

COL1A2. Essas duas abordagens permitem detectar cerca de 90% das alterações do colágeno tipo 1 (2). A análise histológica através da histomorfometria óssea também foi outra contribuição do grupo canadense nas OI (5,6).

Outras doenças com fragilidades ósseas, hereditárias ou não, devem ser consideradas no diagnóstico diferencial da OI, especialmente a osteoporose idiopática juvenil (4). Esta doença causa deformidades pelas fraturas de coluna, acomete crianças maiores e tende a melhorar após a puberdade. Outra situação de difícil diferenciação das formas leves de OI pode ser a de maus tratos. Nessa condição, apenas a comprovação do defeito no colágeno pode ser definitiva, mas uma criteriosa avaliação clínica e social é também fundamental (2).

### TRATAMENTO

O tratamento deve ser sustentado principalmente nos suportes ortopédico e fisioterápico especializados associados ao tratamento com bisfosfonados (2). Vários estudos têm demonstrado melhora clínica da densidade mineral óssea e da histomorfometria – como o aumento do número de trabéculas ósseas e o aumento da espessura da cortical – com a administração de drogas dessa classe (2,6,7). O pamidronato de uso endovenoso (EV) foi o medicamento mais empregado e tem apresentado

também baixo índice de efeitos colaterais nestes pacientes (8). As doses e a frequência das administrações dependem da idade, sendo o esquema do Shriners Hospital for Children de Montreal o mais empregado, conforme a tabela 2 (2,9).

**Tabela 2.** Esquema de administração do pamidronato

Idade (anos)	Doses de pamidronato	Frequência
< 2,0	0,5 mg/kg/dia por 3 dias	a cada 2 meses
2,0-3,0	0,75 mg/kg/dia por 3 dias	a cada 3 meses
> 3,0	1,0 mg/kg/dia por 3 dias	a cada 4 meses

A dose máxima do pamidronato é de 60 mg/dia, a concentração máxima, de 0,1 mg/mL, e deve ser infundido por 3 a 4 horas. Para diminuir os efeitos de fase aguda na primeira administração feita no paciente, a dose deve ser a metade do recomendado na tabela 2. A resposta terapêutica com respeito à dor é geralmente rápida, de vários dias a semanas, mas a velocidade de crescimento pode levar vários meses para recuperar o seu padrão usual, embora a resposta possa ser bastante variável (2,10). Os pacientes mais jovens e com formas mais graves, geralmente do tipo III, parecem ter mais benefícios com pamidronato, com uma redução de 60% no número de fraturas (8,9). Entretanto, algumas formas, como a OI tipo VI, não têm boa resposta com esta terapia (11). Alguns estudos recentes têm testado outros tipos de bisfosfonados de administração oral, como o alendronato (12) e o olpadronato (13), com respostas positivas quanto à diminuição de fraturas e aumento de densidade óssea; porém, mais estudos ainda são necessários para comprovar eficácia semelhante ao do pamidronato EV. Ainda existem algumas questões a serem esclarecidas sobre a terapêutica com os bisfosfonados, como o tempo de tratamento e os efeitos sobre o osso a longo prazo (2). Alguns autores sugerem que o uso em excesso pode prejudicar o reparo de microdanos ósseos, de fraturas (2) ou até mesmo induzir a osteopetrose (12). Todavia, até o presente momento, o pamidronato é a terapêutica de escolha na OI (2).

## REFERÊNCIAS

- Whyte MP. Osteogenesis imperfecta. In: Favus MJ. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. Pp. 386-9.
- Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet*. 2004;363(9418):1377-85.
- Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Gen*. 1979;16(2):101-16.
- Heath DA, Shaw NJ. Disorders of calcium and bone metabolism. In: Brook CGD, Hindmarsh PC, editors. *Clinical pediatric endocrinology*. 4th ed. London: Blackwell Science; 2001. Pp. 390-410.
- Rauch F, Travers R, Parfitt AM, Glorieux FH. Static and dynamic bone histomorphometry in children with osteogenesis imperfecta. *Bone*. 2000;26(6):581-9.
- Munns CF, Rauch F, Travers R, Glorieux FH. Effects of intravenous pamidronate treatment in infants with osteogenesis imperfecta and histomorphometric outcome. *J Bone Miner Res*. 2005;20(7):1235-43.
- Lindsay R. Modeling the benefits of pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest*. 2002;110(9):1239-41.
- Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med*. 1998;339(14):947-52.
- Rauch F, Plotkin H, Travers R, Zeitlin L, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta types I, III, and IV: effect of pamidronate therapy on bone and mineral metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(3):986-92.
- Munns CF, Rauch F, Mier RJ, Glorieux FH. Respiratory distress with pamidronate treatment in infants with severe osteogenesis imperfecta. *Bone*. 2004;35(1):231-4.
- Glorieux FH, Ward LM, Rauch F, Lalic L, Roughley PJ, Travers R. Osteogenesis imperfecta type VI: a form of brittle bone disease with a mineralization defect. *J Bone Miner Res*. 2002;17(1):30-8.
- Dimeglio LA, Ford L, McClintock C, Peacock M. A comparison of oral and intravenous bisphosphonate therapy for children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005;18(1):43-53.
- Sackers R, Kok D, Engelbert R, et al. Skeletal effects and functional outcome with olpadronate in children with osteogenesis imperfecta: a 2-year randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2004;363(9419):1427-31.