

OSTEOGÊNESE IMPERFEITA: RELATO DE CASO

OSTEOGENESIS IMPERFECTA: CASE REPORT

Gilciane Ribeiro Gonçalves¹, Luiz Ricardo Meyer¹, Mario Teruo Sato³

RESUMO

Introdução: A osteogênese imperfeita (OI) é uma doença genética rara, grave e pouco conhecida, caracterizada por fragilidade óssea e manifestações extraesqueléticas. **Método:** Descrição de caso de uma criança com OI com foco no reconhecimento precoce das características clínicas da doença. **Relato:** Paciente masculino, 11 anos, que após traumas de baixa energia com início no primeiro ano de vida apresentou fraturas graves e traumatismo cranioencefálico, resultando em diversas sequelas: hipoacusia, baixa acuidade visual, crises mioclônicas diárias, hipotonia e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor. Ao exame físico observaram-se escleras azuis na criança e em sua mãe. No diagnóstico diferencial devem ser afastadas outras doenças que afetam o tecido conjuntivo, além de abuso infantil. **Conclusão:** A disseminação dos principais achados clínicos da doença, como as fraturas atraumáticas, história familiar e esclera azul, é fundamental por permitir um diagnóstico e tratamento precoce prevenção de complicações e melhora da qualidade de vida, com alto impacto na saúde individual.

Descritores: Osteogênese Imperfeita, Doenças Ósseas Congênitas, Doenças Musculoesqueléticas, Esclera Azul

ABSTRACT

Introduction: Imperfect osteogenesis (IO) is a rare, severe, and poorly understood genetic disease characterized by bone fragility and extraskeletal manifestations. **Methods:** A case report of a child with IO focusing on early recognition of clinical characteristics of disease. **Report:** An 11-year-old male patient, who after low-energy trauma in first year of life presented severe fractures and cranioencephalic trauma resulting in several sequelae: hearing loss, low visual acuity, daily myoclonic seizures, hypotonia and delayed neuropsychomotor development. Physical examination revealed blue sclerosis in the child and in his mother. In differential diagnosis, other diseases that affect the connective tissue must be removed, as well as child abuse. **Conclusion:** The dissemination of the main clinical findings of this disease among clinicians is fundamental, since early diagnosis and precocious treatment prevent new fractures, complications and improvement of quality of life, with high impact on individual health.

Keywords: Osteogenesis Imperfecta, Congenital Bone Diseases, Musculoskeletal Diseases, Blue Sclera

- 1- Acadêmica(o) de Medicina da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil
- 2- Professor Adjunto de Oftalmologia da UFPR. Responsável pelo Setor de Neuro-Oftalmologia e Eletrofisiologia Ocular do Centro da Visão Complexo do Hospital de Clínicas/UFPR

Contato do Autor / Mail to:

Gilciane Ribeiro Gonçalves – gilciane.rg@gmail.com

Rua Pasteur, 26 – Batel - Curitiba/PR. Centro da Visão do Complexo Hospital de Clínicas/UFPR.

INTRODUÇÃO

A osteogênese imperfeita (OI) é uma doença rara, grave e pouco conhecida, inclusive por profissionais de saúde. Seu diagnóstico precoce implica em tratamento e assim prevenção de novas fraturas e melhora da qualidade de vida, com alto impacto à saúde individual.

Frente à necessidade de contribuir na divulgação do conhecimento dessa enfermidade entre a comunidade científica, esse estudo tem por objetivo descrever um caso de uma criança com OI que apresentou traumatismo cranioencefálico, com foco no reconhecimento precoce das características clínicas da doença, entre elas a fragilidade óssea e a presença da esclera azul.

RELATO DE CASO

Escolar, masculino, branco, natural e procedente de Cascavel-PR. Previamente hígido e com desenvolvimento neuropsicomotor adequado para idade, aos 11 meses sofreu fratura de tíbia após queda de mesmo nível. Aos 1 anos e 3 meses anos sofreu traumatismo cranioencefálico (TCE) leve após uma queda de 80 cm de altura (cama), sem fraturas e sem lesões neurológicas.

Com 1 ano e 4 meses sofreu TCE grave após nova queda de 60 cm de altura (cadeira), com hemorragia intraparenquimatosa e subdural e instauração de quadro de coma por 8 dias. No laudo da tomografia, foram evidenciadas fraturas de ossos frontal, temporal e occipital esquerdos, temporal e occipital direitos. Evoluiu no internamento com empiema subdural, necessitando de drenagem cirúrgica. Após saída do coma, conseqüentes às lesões intracranianas focais e difusas sobrevieram diversas sequelas: hipoacusia, baixa acuidade visual, múltiplas crises mioclônicas diárias, hipotonia e importante atraso do desenvolvimento.

Ao exame oftalmológico a criança apresentou baixa acuidade visual (Teste de Teller: 20/84 em ambos olhos (binocular)), com seguimento de objetos com ambos os olhos e movimentação ocular preservada, pupilas isocóricas e fotorreagentes; biomicroscopia com córnea e cristalino claros; e tonometria bidigital normal em ambos os olhos (AO). A fundoscopia é descrita na Figura 1.



Figura 1: Retinografia: A - olho direito; B - olho esquerdo. Disco óptico, mácula e retina normais em AO.

Evidenciaram-se escleras azuis na criança e em sua mãe (Figura 2). Na história mórbida familiar a mãe relatou episódios de fraturas frente a pequenos traumas.



Figura 2: Escleras azuis na criança (A) e em sua mãe (B).

Dois meses após o segundo TCE, os exames de Tomografia Computadorizada e Ressonância Magnética de crânio (Figura 3) evidenciaram hematomas subdurais crônicos, redução volumétrica cerebral, alterações residuais hipóxico-isquêmicas em gânglios da base e depósitos de hemossiderina relacionados à hemorragia cortical prévia em regiões têmporo-occipital direita, junção frontoparietal direita e occipital esquerda. O eletroencefalograma demonstrou atividade de base lentificada em ambos hemisférios.

Atualmente a criança está com 11 anos, em acompanhamento com a Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAIE), com neurooftalmologista e neurologista pediátricos em serviços de referência em Curitiba-PR. As alterações eletroencefalográficas e nos exames de neuroimagem persistem inalteradas. Clinicamente o paciente apresenta encefalopatia crônica tipo diplegia espástica, mas obteve melhora gradual da visão. Não constam em prontuário informações sobre novas fraturas e uso de medicações como bisfosfonados.

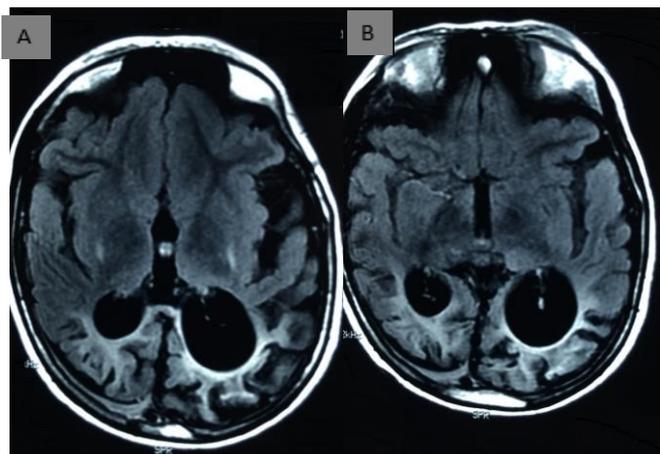


Figura 3: Ressonância Magnética Axial de crânio ponderada em FLAIR. Em A, imagem ao nível dos núcleos da base mostrando redução de volume e aumento de sinal no putâmen posterior bilateralmente, sugerindo sequela de lesão hipóxico-iscêmica grave; lesões retráteis e com sinal hiperintenso comprometendo o córtex e a substância branca subcortical nos lobos occipitais bilaterais, compatíveis com gliose. Em B, imagem mostrando as lesões retráteis nos lobos occipitais, compatíveis com sequelas.

REVISÃO DA LITERATURA E DISCUSSÃO

A OI é uma doença genética envolvendo o tecido conjuntivo, com várias apresentações fenotípicas¹⁻². É mais comumente causada por mutações autossômicas dominantes em genes que codificam as cadeias alfa-1 e alfa-2 de colágeno tipo I¹⁻⁶. A classificação mais utilizada baseia-se nas manifestações típicas em crianças e adultos, apresentando-se como leve (tipo I), moderada a severa (tipos III a IX) e doença letal (tipo II)⁷⁻¹⁵. Mãe e filho apresentam a doença com fenótipo leve (escleras azuis e pequeno impacto no crescimento).

As principais alterações são osteoporose e fragilidade óssea, baixa estatura, cifoescoliose precoce, esclera azul, perda auditiva, dentinogênese imperfeita, aumento da mobilidade articular e da elasticidade da pele, ossos wormianos (ossos pequenos e irregulares ao longo das suturas cranianas), alterações neurológicas (macrocefalia, hidrocefalia, invaginação basilar) e cardíacas (dilatação do tronco da aorta).^{4, 15-19} O diagnóstico pode ser feito com base na história clínica e manifestações extraesqueléticas². Nosso paciente tem fragilidade óssea (que facilita fraturas a mínimo ou a nenhum estresse) e escleras azuladas.

No diagnóstico diferencial devem ser consideradas outras doenças que afetam o tecido conjuntivo (como as síndromes de Ehlers-Danlos e Marfan), síndromes esqueléticas (como síndrome de Bruck, síndrome osteoporose-pseudoglioma, displasia fibrosa panostótica, doença de Paget infantil, hipofosfatase, síndrome de Cole-Carpenter e osteoporose juvenil idiopática) e osteomalácia. O abuso infantil deve ser afastado.¹⁹⁻²¹ O trauma craniano violento ou não intencional é suspeitado frente a tríade de sinais: hematoma subdural, edema cerebral e hemorragia de retina. As principais

manifestações neurológicas são alteração do estado de consciência, convulsão, vômitos e atraso no desenvolvimento, as quais imitam as repercussões do TCE no paciente com OI. Alguns desses achados estavam presentes no paciente, mas o resultado dos exames de imagem não definem por si só o diagnóstico de abuso. A história clínica e a avaliação da criança e sua família tornaram-se fundamentais para identificação da OI e afastamento da hipótese de maus tratos.²²⁻²⁴

É importante investigar causas secundárias de osteoporose, como malignidade, doenças inflamatórias e endocrinológicas de acordo com o contexto clínico.²⁵

As sequelas pós traumáticas em crianças pequenas nos lobos temporal e frontal são compatíveis com déficit de memória, nas funções executivas, desempenho escolar e habilidades de linguagem como encontradas no paciente, assim como a no córtex occipital relacionada à redução da acuidade visual. Os piores resultados na recuperação das funções cognitivas estão relacionados à gravidade do trauma e idade precoce do evento.^{26,27}

Os objetivos do tratamento visam a reduzir as taxas de fratura, prevenir deformidades de ossos longos e escoliose, minimizar dor crônica e maximizar a mobilidade e outras capacidades funcionais²⁸⁻²⁹. Para maioria de subtipos (com exceção do tipo VI), o uso de bisfosfonatos durante 2-3 anos pode reduzir o risco de fraturas. O tratamento farmacológico deve ser precedido pela suplementação de vitamina D e cálcio de acordo com as recomendações de ingestão diária para idade. A função renal e os índices de homeostase de cálcio devem ser monitorizados.^{2, 28, 30-34}

CONCLUSÃO

A disseminação dos principais achados da doença na anamnese e exame físico entre os clínicos é fundamental: história de sucessivas fraturas causadas por traumas simples ou espontâneas, esclera azul, deformidades ósseas e dentárias.

Frente ao achado de esclera azul, o médico deve aventar os possíveis diagnósticos: osteogênese imperfeita, Síndrome de Ehlers-Danlos, Síndrome de Marfan, Miastenia gravis, Ocronose, Nevo de Ota, Pseudoxantoma elástico, entre outros.

Apesar de incurável, faz-se necessário o diagnóstico precoce da OI, como forma de ampliar as formas de tratamento, prevenir novas fraturas e suas complicações e possibilitar o manejo adequado e com melhor prognóstico e qualidade de vida.

Tendo em vista a maior causa de morbimortalidade evitável nas crianças em crescimento e desenvolvimento com a doença ser o trauma craniano, os pais devem ser orientados a medidas de prevenção nos esportes, brincadeiras, utilização de veículos automotores e quanto ao risco de quedas.

REFERÊNCIAS

1. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet*. 2004 [citado em 28 abr. 2016]; 363: 1377-85. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16051-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16051-0)
2. Forlino A, Marine JC. Osteogenesis imperfecta. *Lancet*. 2016 [citado em 28 abr. 2016]; 387:1657-81. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00728-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00728-X)
3. Marini JC, Rajpar MH. Chapter 17, Osteogenesis Imperfecta. In: Thakker RV, Whyte MP, Eisman JA, Igarashi T, editors. *Genetics of Bone Biology and Skeletal Disease* [internet]. San Diego (CA): Academic Press; c2013 [citado em 28 abr. 2016]. p.257-73. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-387829-8.00017-2>
4. Sillence DO. Osteogenesis Imperfecta. In: Maloy S, Hughes K, editors. *Brenner's Encyclopedia of Genetics* [internet]. 2nd. San Diego (CA): Academic Press; c2013 [citado em 28 abr. 2016]. p. 191-96. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-374984-0.01105-0>
5. Cohen JS. Chapter 9, Patterns of Inheritance in Osteogenesis Imperfecta. In: Shapiro JR, Byers PH, Glorieux FH, Sponseller PD, editors. *Osteogenesis Imperfecta* [internet]. San Diego (CA): Academic Press; c2014 [citado em 28 abr. 2016]. p. 99-101. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-397165-4.00009-5>
6. Li YP. Genetic Non neoplastic Diseases of Bone. In: McManus LM, Mitchell RN, editors. *Pathobiology of Human Disease* [internet]. San Diego (CA): Academic Press; c2014 [citado em 28 abr. 2016]. p. 770-80. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-386456-7.03103-8>
7. Van Dijk FS, Pals G, Van Rijn RR, Nikkels PGJ, Cobben JM. Classification of Osteogenesis Imperfecta revisited. *Eur J Med Genet*. 2010 [citado em 28 abr. 2016]; 53: 1-5. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimj.2009.10.007>
8. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet*. 1979;16 (2):101-16.
9. Glorieux FH, Rauch F, Plotkin H, et al. Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease. *J Bone Miner Res*. 2000 [citado em 28 abr. 2016]; 15:1650-58. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.9.1650>
10. 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 [citado em 28 abr. 2016]; 17:30-8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.2002.17.1.30>
11. Ward LM, Rauch F, Travers R, et al. Osteogenesis imperfecta type VII: an autosomal recessive form of brittle bone disease. *Bone*. 2002 [citado em 28 abr. 2016]; 31:12. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S8756-3282\(02\)00790-1](http://dx.doi.org/10.1016/S8756-3282(02)00790-1)
12. Osteogenesis imperfecta, type VIII. In: *Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)* [internet]. Baltimore (MD): Johns Hopkins University Press; 2007 [atualizado em 28 set. 2012, citado em 28 abr. 2016]. Disponível em: <http://omim.org/entry/610915>
13. Barnes AM, Carter EM, Cabral WA, et al. Lack of Cyclophilin B in Osteogenesis Imperfecta with Normal Collagen Folding. *N Engl J Med*. 2010 [citado em 1 mai. 2016]; 362(6):521-28. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056%2FNEJMoa0907705>
14. Valadares ER, Carneiro TB, Santos PM, Oliveira AC, Zabel B. What is new in genetics and osteogenesis imperfecta classification? *J Pediatr (Rio J)*. 2014 [citado em 1 mai 2016]; 90(6):536-41. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2014.05.003>
15. Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008 [citado em 28 abr. 2016]; 22(1): 85-100. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2007.12.012>
16. Harrington J, Sochett E, Howard A. Update on the Evaluation and Treatment of Osteogenesis Imperfecta. *Pediatr Clin North Am*. 2014 [citado em 1 mai.2016]; 61(6):1243-57. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2014.08.010>
17. Sinikumpu JJ, Ojaniemi M, Lehenkari P, Serlo W. Severe osteogenesis imperfecta Type-III and its challenging treatment in newborn and preschool children. A systematic review. *Injury*. 2015 [citado em 1 mai 2016]; 46:1440-46. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.injury.2015.04.021>
18. Albert C, Jameson J, Smith P, Harris G. Reduced diaphyseal strength associated with high intracortical vascular porosity within long bones of children with Osteogenesis Imperfecta. *Bone*. 2014 [citado em 1 mai 2016]; 66: 121-30. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2014.05.022>
19. Plotkin H. Syndromes with congenital brittle bones. *BMC Pediatr* [internet]. 2004 [acesso em 01 mai. 2016]; 4:16. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2431-4-16>
20. Harrington J, Sochett E. The Child with Multiple Fractures, What Next? *Pediatr Clin N Am*. 2015 [acesso em 1 mai. 2016]; 62:841-55. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2015.04.006>
21. Van Dijk F, Sillence D. Osteogenesis imperfecta: Clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet A*. 2014 [acesso em 1 mai. 2016]; 164(6): 1470-81. Disponível em: <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.36545>
22. Sieswerda-Hoogendoorn T, Boos S, Spivack B, Bilo RAC, van Rijn RR. (2012). Educational paper: Abusive Head Trauma Part II: Radiological aspects. *Eur J Pediatr*. 2012 [citado em 1 jan. 2017]; 171(4), 617-623. Disponível em: <http://doi.org/10.1007/s00431-011-1611-6>
23. Kemp AM. Abusive head trauma: recognition and the essential investigation. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*.

- 2011 [citado em 1 jan. 2017]; 96:202-8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2009.170449>
24. Lopes NRL, Eisenstein E, Williams LCA. Trauma craniano violento pediátrico: uma revisão da literatura. *J. Pediatr. (Rio J.)* [Internet]. 2013 Out [citado em 12 fev. 2017]; 89(5): 426-433. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2013.01.011>
25. Burshell A, Pasala S. Chapter 28 - The Differential Diagnosis of Adult Osteogenesis Imperfecta. In: Shapiro JR, Byers PH, Glorieux FH, Sponseller PD, editors. *Osteogenesis Imperfecta* [internet]. San Diego (CA): Academic Press; 2014 [citado em 1 mai. 2016]. p. 259-66. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-397165-4.00028-9>
26. Anderson V, Catroppa C. Recovery of executive skills following paediatric traumatic brain injury (TBI): A 2 year follow-up. *Brain Inj.* 2005;19:459-470.
27. Gerrard-Morris A, Taylor HG, Yeates KO, Walz NC, Stancin T, Minich N, Wade SL. Cognitive development after traumatic brain injury in young children. *J Int Neuropsychol Soc.* 2010 [citado em 12 fev. 2017]; 16(1), 157-168. Disponível em: <http://doi.org/10.1017/S1355617709991135>
28. Arundel P. Osteogenesis Imperfecta. *J Paediatr Child Health.* 2015 [citado em 1 mai. 2016]; 25(12):574-79. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.paed.2015.07.007>
29. Van Dijk FS, Cobben JM, Kariminejad A, et al. Osteogenesis Imperfecta: A Review with Clinical Examples. *Mol Syndromol.* 2011 [citado em 1 mai. 2016]; 2(1):1-20. Disponível em: <http://doi.org/10.1159/000332228>
30. Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, Basel D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. Jul 17 2014 [revisado em 23 jul. 2016; citado em 1 mai. 2016]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [internet]. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons, Ltd. c1999. Issue 7; art. no.CD005088. Disponível em: <http://doi.org/10.1002/14651858.CD005088.pub3>
31. Lindahl K, Kindmark A, Rubin C-J, et al. Decreased fracture rate, pharmacogenetics and BMD response in 79 Swedish children with osteogenesis imperfecta types I, III and IV treated with Pamidronate. *Bone* [Internet]. 2016 [citado em 27 abr. 2016]; 87:11-18. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26957348>
32. Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, Marini JC. New Perspectives on Osteogenesis Imperfecta. *Nat Rev Endocrinol.* 2012 [citado em 28 abr. 2016]; 7(9):540-57. Disponível em: <http://doi.org/10.1038/nrendo.2011.81>
33. Shaker JL, Joseph L, et al. Recent Developments in Osteogenesis Imperfecta. *F1000 Fac Rev.* 2015 [citado em 28 abr. 2016]; 4: 681. Disponível em: <http://doi.org/10.12688/f1000research.6398.1>
34. Montpetit K, Palomo T, Glorieux FH, Fassier F, Rauch F. Multidisciplinary treatment of severe osteogenesis imperfecta: functional outcomes at skeletal maturity. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015 [citado em 28 abr. 2016]; 96:1834-9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2015.06.006>

