



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Osteogénese Imperfeita - “Ossos de Cristal” Revisão Bibliográfica

Priscila da Câmara Melo

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dr. Jorge Fernando Pon Nunes

Covilhã, maio de 2015

Dedicatória

Dedico esta tese a eles, de *ossos frágeis mas espírito inquebrável*.

Agradecimentos

Todo este trabalho não seria possível sem os apoios e incentivos incondicionais, de pessoas fundamentais para mim às quais estarei eternamente grata.

Ao Dr. Jorge Pon, pela sua orientação, total apoio, disponibilidade, pelas opiniões e ideias, pela total colaboração no solucionar de dúvidas e problemas que foram surgindo ao longo da realização da tese.

À Associação Portuguesa de Osteogénese Imperfeita, pelo esclarecimento de dúvidas que decorreram ao longo do trabalho.

À minha grande amiga e colega Mariana Rocha Silva, que esteve ao meu lado ao longo de todo o meu percurso académico, pelo companheirismo, pela força e incentivo nas fases mais difíceis. A todas as outras amigas e amigos pela amizade nessa caminhada.

Ao Diogo Medeiros, ouvinte atento das minhas dúvidas e desânimos, pela paciência, pelo companheirismo, pelo amor. Pelos sorrisos que me deu quando o cansaço e a distância mos roubava.

À menina dos meus olhos, a minha irmã, pelo apoio, pela força, pela constante valorização do meu trabalho e por estar sempre presente mesmo estando longe.

Um agradecimento especial à minha pedra angular, os meus pais, por serem modelos de coragem, por todo o esforço que por mim fizeram, por todo o apoio e incentivo, pela paciência demonstrada, pela amizade e amor incondicional.

A Deus, a quem devo tudo.

Resumo

A Osteogénese Imperfeita é uma doença congénita rara, maioritariamente, hereditária do tecido conjuntivo, caracterizada principalmente pela fragilidade óssea, fraturas ao mínimo trauma, frequentemente acompanhada de escleróticas azuis, dentinogénese imperfeita, baixa estatura e hipoacusia. É a displasia esquelética genética mais comum e a sua prevalência é de 1: 10 000-20 000 nascimentos. Em Portugal, seriam de esperar cerca de 660 portadores, sendo que apenas cerca de uma centena estão diagnosticados e em seguimento. Em aproximadamente 90% dos casos, a doença resulta de mutações, autossómicas dominantes, nos genes - COL1A1 e COL1A2, que codificam as cadeias de colagénio tipo I. É classificada em diferentes tipos, podendo ser abordada sob uma perspetiva clínica e radiográfica com a classificação de Sillence, dividida em quatro tipos: Tipo I, é a forma mais leve da doença; Tipo II, a mais severa geralmente letal no período perinatal; Tipo III, designada forma deformativa progressiva mais severa não letal; O Tipo IV com fenótipo que varia entre o Tipo I e III; Ou numa classificação com maior peso genético na qual se encontram, atualmente, agrupados 15 subtipos entre os quais os autossómicos recessivos. A variabilidade clínica e funcional dessa doença requer uma abordagem multidisciplinar. Não existe cura para a Osteogénese Imperfeita, o tratamento assenta-se em três pilares fundamentais: a terapêutica médica, a cirurgia ortopédica e a reabilitação.

Objetivos: Apresentar informações atuais sobre a Osteogénese Imperfeita, que por ser rara, pode ser de difícil reconhecimento para clínicos como médicos de família, sendo normalmente os primeiros a abordar esses doentes.

Metodologia: Leitura e análise de artigos e livros publicados acerca do tema, nas bases de dados dos sites pubmed.com, medscape.com, uptoDate.com.

Palavras-chave

Osteogénese Imperfeita, COL1A1, Fragilidade Óssea, Escleras Azuis, Dentinogénese Imperfeita.

Abstract

Osteogenesis Imperfecta is a rare congenital disease, mostly, hereditary from connective tissue, characterized mainly by bone fragility, fractures at minimal trauma, often accompanied by blue sclera, dentinogenesis imperfecta, short stature and hearing loss.

It is the most common genetic skeletal dysplasia and its prevalence is 1:10000-20000 births. In Portugal, it would be expected around 660 patients, with only about 100 being diagnosed and under treatment. In approximately 90% of the cases, the disease results from autosomal dominant mutations in the genes - COL1A1 and COL1A2, which encode the type I collagen chains. It's classified into different types, which can be addressed in a clinical and radiographic perspective with Sillence, divided into four types: Type I, it's the mildest form of the disease; Type II, usually most severely lethal during the prenatal period; Type III, being a nonlethal one with more severe progressive deformities; Type IV with phenotypes ranging from type I and III; or on a classification with higher genetic weight in which they are currently grouped in 15 subtypes including autosomal recessive. The clinical and functional variability of this disease requires a multidisciplinary approach. There is no cure for OI, treatment is based on three fundamental pillars: medical therapy, orthopedic surgery and rehabilitation.

Objectives: To present current information on Osteogenesis Imperfecta which, being rare, can be difficult to identify for clinical personnel like general practitioners usually being the first ones to address the patients.

Methodology: Reading and analysis of published articles and books based on the subject, in the databases of the sites pubmed.com, medscape.com and uptodate.com.

Keywords

Osteogenesis Imperfecta, COL1A1, Bone Fragility, Blue Sclera, Dentinogenesis Imperfecta.

Índice

Introdução.....	1
1. Osteogénese Imperfeita - Conceitos Gerais	2
1.1. História	2
1.2. Epidemiologia	3
2. Fisiopatologia	4
2.1. Biossíntese do Colagénio Tipo I	4
2.2. Autossómica Dominante	6
2.3. Autossómicos Recessivos	7
3. Classificação.....	8
3.1. Tipo I	11
3.2. Tipo II	11
3.3. Tipo III	12
3.4. Tipo IV	13
3.5. Tipo V	13
4. Diagnóstico	14
4.1. Diagnóstico Pré-Natal de OI	14
4.2. Diagnóstico Pós-Natal de OI	21
4.2.1. Manifestações Extra-Esqueléticas	21
4.2.2. Manifestações Esqueléticas	22
4.2.3. Achados Radiográficos	25
4.2.4. Achados Radiográficos dependentes do tipo de OI	32
4.2.5. Achados Laboratoriais	34
4.2.6. Biópsia do Tecido Ósseo	35
4.2.7. Biópsia da Pele	36
5. Diagnóstico Diferencial	36
5.1. Maus tratos	37
5.1.1. Fratura Posterior das Costelas	38
5.1.2. Fratura Metafisária de Canto	39
5.1.3. Fratura Complexa do Crânio	40
6. Tratamento	41
6.1. Tratamento Médico	41
6.1.1. Bifosfonatos	41
6.1.2. Hormona de Crescimento	48
6.1.3. Teriparatide	48
6.1.4. Inibidor do RANKL	48
6.1.5. Terapia Celular.....	49

6.1.6. Terapia Genética	49
6.2. Tratamento Cirúrgico	50
6.3. Tratamento da Invaginação Basilar	53
6.4. Tratamento da Perda Auditiva	53
6.5. Tratamento Odontológico	54
6.6. Gravidez	54
6.7. Dieta e Actividade Física	54
6.8. Reabilitação	55
6.9. Aspectos Psicosociais.....	55
6.10. Cuidados Primários.....	56
6.11. Monitorização e Complicações	56
7. Prognóstico	57
Conclusão	58
Referências Bibliográficas.....	59
Anexos	67
Anexo 1. Celebidades com Osteogénese Imperfeita	67

Lista de Figuras

Fig. 1 Deformidade em Tam-o-Shanter	3
Fig. 2 Dentinogénese Imperfeita e Ossos Finos	3
Fig. 3 Biosíntese do Colagénio Tipo I	5
Fig. 4 Histologia do Osso com OI	7
Fig. 5 Ecografia com Translucência da Nuca.....	16
Fig. 6 Ecografia de um Feto de 26 semanas.....	16
Fig. 7 Radiografia <i>Postmortem</i> de Feto de 23 semanas.....	16
Fig. 8 TC-3D Pré-Natal	18
Fig. 9 Caso 1: OI tipo III.....	18
Fig. 10 Caso 2: OI tipo II ECO e TC-3D.....	19
Fig. 11 Caso 2: OI tipo II TC-3D.....	19
Fig. 12. Caso 4: OI tipo II ECO	20
Fig. 13 Caso 4: OI tipo II TC-3D.....	20
Fig. 14 Criança com OI tipo III	24
Fig. 15 Radiografia do Tórax em OI.....	25
Fig. 16 Radiografia da Pelve e Pé em OI.....	26
Fig. 17 Radiografia da Coluna Vertebral em OI.....	26
Fig. 18 Radiografia do Úmero em OI.....	27
Fig. 19 Radiografia da Perna em OI.....	28
Fig. 20 Radiografia da Coluna Vertebral em OI	28
Fig. 21 Radiografia da Junção Lombossacra em OI	28
Fig. 22 Radiografia do Antebraço em OI	29
Fig. 23 Diagrama com Formatos do Crânio	30
Fig. 24 Radiografia do Crânio	30
Fig. 25 Radiografia do Crânio com Osso Wormianos	30
Fig. 26 Radiografia da Coxa em OI.....	31
Fig. 27 Radiografia da Coxa em OI	31
Fig. 28 Radiografia da Perna.....	31
Fig. 29 Radiografia do Joelho em OI.....	32
Fig. 30 Radiografia do Antebraço em OI	32
Fig. 31 Radiografia do Joelho em OI tipo II	33
Fig. 32 Radiografia da Coluna Vertebral e Pé em OI	33
Fig. 33 Radiografia do Tórax em Maus Tratos	38
Fig. 34 Radiografia do Joelho em Maus Tratos	39
Fig. 35 Radiografia do Tornezelos em Maus Tratos	39
Fig. 36 Diagrama de Lesão Metafisária Clássica	40

Fig. 37 Radiografia do Crânio em Maus Tratos	40
Fig. 38 Gráfico de Fraturas Antes e Depois do Tratamento com Pamidronato	43
Fig. 39 Radiografias de Doente com OI Tipo III	51
Fig. 40 Doente com OI Tipo IV	52
Fig. 41 DI em Doente com OI Tipo III	54

Lista de Tabelas

Tabela 1. Etapas da Biosíntese do Colagénio Tipo I	5
Tabela 2. Classificação de Sillence Adaptada	9
Tabela 3. Classificação da OI Expandida	10
Tabela 4. Classificação da OI segundo a <i>International Society of Skeletal Dysplasias</i>	11
Tabela 5. Diagnóstico Pré-Natal de OI	15
Tabela 6. Achados Imagiológicos de ECO e TC-3D	17
Tabela 7. Manifestações Extraesqueléticas de OI.....	21
Tabela 8. Manifestações Esqueléticas de OI no Período Perinatal/Infantil.....	23
Tabela 9. Manifestações Esqueléticas de OI Tardias	24
Tabela 10. Achados Radiográficos na OI e nos Maus Tratos	38

Lista de Acrónimos

OI - Osteogénese Imperfeita

DI - Dentinogénese Imperfeita

AD - Autossómica Dominante

AR - Autossómica Recessiva

ECO - Ecografia

TC- 3D - Tomografia Computorizada a 3D

RMN - Ressonância Magnética

DEXA - Densitometria Óssea de Raios-X de Dupla Energia

MT - Maus Tratos

CF- Comprimento do Fémur

DBP - Diâmetro Biparietal

HC - Perímetro Cefálico

THC - Perímetro Torácico

CA - Perímetro Abdominal

ONM - Osteonecrose da Mandíbula

GH - Hormona do Crescimento

DMO - Densidade Mineral Óssea

Introdução

A Osteogênese Imperfeita (OI), também conhecida como doença dos Ossos de Cristal, doença dos Ossos de Vidro, doença de Lobstein, Fragilitas Ossium ou Doença de Vrolik, é uma doença genética rara, do tecido conjuntivo, caracterizada por fragilidade óssea.

Embora sejam conhecidas muitas variantes genéticas patogênicas causadoras da OI, o mecanismo patogênico principal é pouco conhecido pelo que é necessário perceber bem a formação óssea normal. O osso é constituído por uma matriz extracelular mineralizada e 4 tipo de células principais: as células osteoprogenitoras; os osteoblastos; os osteócitos e os osteoclastos. A matriz óssea (osteóide) é secretada pelos osteoblastos e é composta por colagénio tipo I, proteoglicanos e glicoproteínas. A sua reabsorção é feita pelos osteoclastos, importante na adaptação ao crescimento, reparo e mobilização mineral. O osso é composto por uma camada externa de osso compacto, designado por córtex e os sistemas de Havers, e uma camada interna que é composta por trabéculas. A ossificação pode ser endocondral como no caso dos ossos longos, costelas e vertebrae, ou intramembranosa que é o caso do crânio, ossos da face, clavícula, e ílio. Na OI, as análises histológicas mostram uma osteogênese alterada.

O padrão de hereditariedade mais comum é o autossómico dominante, no entanto estão identificados casos de hereditariedade recessiva e também mutações de novo. O tecido conjuntivo é sempre afetado, sendo rico em colagénio tipo I, pressupõe que na maioria dos casos haja comprometimento das estruturas que constitui.

Em 1979, David Sillence, baseando-se em evidências clínicas e radiográficas, foi o primeiro a classificar a doença em 4 tipos, em que as mutações são dominantes e ligadas aos genes COL1A1 e COL1A2. Recentemente descobriram novas mutações autossómicas recessivas e foram classificados mais tipos com base nas características histológicas e moleculares.

A apresentação clínica é muito variável incluindo: suscetibilidade aumentada para fraturas, massa óssea reduzida, baixa estatura, deformidades esqueléticas progressivas, escleróticas azuis, dentinogênese imperfeita (DI), hiperlaxidão articular e hipoacusia. Complicações menos frequentes são a invaginação basilar, com consequências neurológicas, complicações cardíacas e pulmonares.

1. Osteogénese Imperfeita - Conceitos Gerais

1.1. História

Em 1969, Gray detetou numa múmia Egípcia datada com cerca de 1000 anos AC, evidências de OI. (1, 2) O resultado do estudo foi compatível com os restos ósseos de uma criança com achatamento do eixo vertical e alargamento dos eixos transversais característicos de uma deformidade em tam-o-shanter (fig1). Verificaram ainda a existência de dentição deformada compatível com dentinogénese imperfeita e ossos finos (fig2). (3)

Cientificamente, foi descrita pela primeira vez pelo Cirurgião Ekman, em 1788, que na sua tese sobre “osteomalácia congénita” descreveu uma família de 3 gerações com fragilidade óssea hereditária. (1, 2) Estes mesmos casos não apresentavam fraturas ao nascimento, nem deformidades progressivas e não foram mencionadas alterações das escleróticas. A associação entre as escleróticas azuis e a fragilidade óssea foi estabelecida somente 43 anos depois por Axmann. (1)

Em 1833 Lobstein, professor de ginecologia e patologia, relatou três casos de fragilidade óssea numa família, denominando-os como “osteopsatirose idiopática”. Mais tarde, em 1849, apareceu o termo Osteogénese Imperfeita (OI), quando Vrolik descreve um caso de um recém-nascido com múltiplas fraturas e ossos wormianos. Inicialmente foram tratadas como duas patologias distintas relacionadas com raquitismo, mas 100 anos depois demonstrou-se que a OI e a osteopsatirose idiopática constituíam uma única entidade, evidenciado por um trabalho de Looser (1906) que analisou as semelhanças histológicas entre as duas patologias. Classificou pela primeira vez OI em dois tipos, OI congénita e OI tarda. (1, 2)

Durante muito tempo, a grande quantidade de relatos dispersos, utilizando epónimos diferentes dificultaram a conclusão de que os três sintomas cardinais: fragilidade óssea, escleróticas azuis e surdez, faziam parte de uma só patologia. A perda auditiva só foi associada a estas em 1912 por Adair-Dighton. (1)

Primeira vez que foram descritos casos com evidências da tríade clássica de OI, foi em 1918 por Van der Hoeve, num estudo de uma família com três membros em quatro gerações. (1)

No século 20, ficou claro que o OI tratava-se de uma entidade patológica com notável variabilidade clínica e diferentes graus de gravidade. Após a primeira tentativa de classificação de Looser (1906), em OI congénita e OI tarda, Sillence em 1979 propôs nova classificação que se mantém até aos dias de hoje. (2)



Figura 1. Deformidade em Tam-o-Shanter. (3)

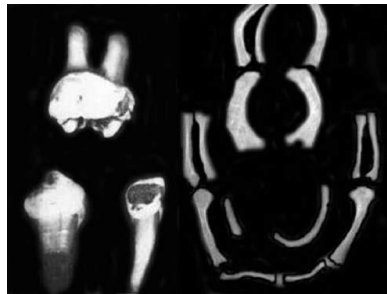


Figura 2. Dentinogénese imperfeita e ossos finos. (3)

1.2.Epidemiologia

Considerada uma doença rara, a incidência da OI é de, aproximadamente, 1: 10 000- 20 000 nascimentos.(4-6) Esta estimativa peca por defeito pois as formas ligeiras são comumente subdiagnosticadas. Somente 0.008% da população mundial é afetada, admitindo-se atualmente meio milhão de doentes. (5, 7) A prevalência aparenta ser similar em todo o mundo exceto em dois grandes grupos tribais no Zimbabué. (6, 8)

Em Portugal não existe registo nacional e por isso não há dados concretos, segundo a estimativa encontrar-se-iam 660 portadores, atualmente diagnosticados e em seguimentos encontram-se, apenas, cerca de uma centena de doentes. (5, 7)

OI é igualmente comum no sexo feminino e masculino, não tem predileção por qualquer raça e a idade em que os sintomas aparecem varia largamente. Por exemplo, pacientes com formas leves podem não ter fraturas até à adolescência, ou podem apresenta-las logo na infância, enquanto pacientes com formas severas apresentam fraturas in útero. (6, 8)

2. Fisiopatologia

A Osteogênese Imperfeita é uma doença heterogénica e, maioritariamente, hereditária do tecido conjuntivo. O seu principal defeito centra-se no colagénio tipo I, incluindo anormalidades na sua estrutura, quantidade ou etapas da biossíntese. (9) As alterações patológicas podem ser encontradas nos tecidos cujo colagénio tipo I é um constituinte fundamental, como os ossos, cápsulas dos órgãos, fâscias, tendões, córnea, esclerótica, dentina, meninges e derme. (4, 6, 10) Clinicamente é caracterizada pela fragilidade óssea, pois devida à redução da massa desta têm maior suscetibilidade a fraturas, deformidades ósseas e deficiência do crescimento. (9)

2.1. Biossíntese do Colagénio

O colagénio tipo I, estruturalmente, é um heterotrímico formado por duas cadeias alfa 1 e uma cadeia alfa 2. O gene COL1A1, no cromossoma 17, (17q21), codifica a cadeia $\alpha 1$, e o gene COL1A2, no cromossoma 7 (7q22.1), codifica a cadeia $\alpha 2$. Inicialmente são sintetizadas como cadeias pro-alfa, com um pro-péptido em cada extremidade (pro-péptido N e pro-péptido C). Os pró-péptidos são necessários para a associação das cadeias e formação da tripla hélice, que se inicia no pro-péptido carboxi-terminal e se estende para o pró-péptido amino-terminal de maneira semelhante a um zíper. Os domínios da tripla hélice são compostos por repetições ininterruptas do tripéptido Gly-XY (Gly- glicina; X- hidroxiprolina; Y- hidroxilisina). A glicina sendo o menor de todos os aminoácidos encontra-se no interior da “super hélice”, na terceira posição, desempenhando um papel muito importante na sua estabilização. (4, 6, 8, 11)

No processo de biossíntese do colagénio tipo I, participam enzimas indispensáveis à sua correta produção, modificação e transporte.

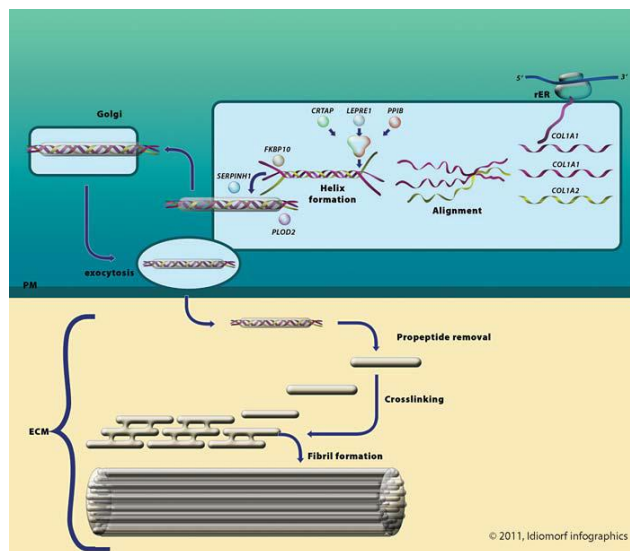


Figura 3. Biossíntese do colagénio tipo I. rER = retículo endoplasmático rugoso; Golgi = aparelho de Golgi; PM = membrana plasmática; ECM = matriz extracelular. (2)

Tabela 1. Etapas da biossíntese do colagénio tipo I (2)

Núcleo:	Codificação das cadeias pro- $\alpha 1$ e pro- $\alpha 2$ do procolagénio tipo I, pelos genes COL1A1 E COL1A2, respetivamente.
Citoplasma:	Procolagénio tipo I é trasladado para o lúmen do retículo endoplasmático.
Reticulo Endoplasmático Rugoso:	As 2 cadeias $\alpha 1$ procolagénio e 1 cadeia de $\alpha 2$ procolagénio alinham-se e são estabilizadas com pontes dissulfeto. Durante o dobramento o colagénio é modificado por um extenso grupo de enzimas entre as quais se encontra, o complexo CRTAP/P3H1/CyPB codificado pelos genes CRTAP, LEPRE1 e PPIB; FKBP65 codificado pelo gene FKBP10; HSP47 codificado pelo gene SERPINH1. Estas enzimas são de elevada importância pois são principais alvos de mutações na OI.
Aparelho de Golgi:	As moléculas de procolagénio são transportadas pelo aparelho de Golgi e membrana plasmática para a matriz extracelular.
Matriz Extracelular:	Ocorre a clivagem dos pro-péptidos terminais C- e N-, as moléculas de colagénio agregam-se e formam fibrilas, após ligações covalentes cruzadas as fibrilas tornam-se fibras de colagénio tipo I.

2.2. Autossômicos Dominantes

A maioria dos casos de OI são hereditários autossômicos dominantes. Foram identificadas, aproximadamente, mais de 1500 mutações dominantes nos genes COL1A1 e COL1A2, que codificam as cadeias $\alpha 1$ e $\alpha 2$ do colagénio tipo I. Estas mutações são responsáveis pela alteração da qualidade ou da quantidade de colagénio tipo I. São causadores de um amplo espectro de fenótipos esqueléticos podendo ir desde do subclínico ao letal. (9)

Os defeitos quantitativos do colagénio tipo I devem-se a mutações geralmente encontradas no gene COL1A1. Estas resultam na produção prematura de um codão de terminação (STOP) ou numa deslocação, que leva à formação de um RNA mensageiro mutante (RNAm) no núcleo. No entanto, o RNAm do citoplasma contém cadeias de alfa1 normais e por conseguinte são produzidas quantidades de colagénio estruturalmente normal, mas em quantidades reduzidas, cerca de 50% da quantidade normal. Causando maioritariamente, OI tipo I. (2, 6, 11)

Defeitos quantitativos do colagénio tipo I originam formas leves de OI. Ao microscópio ótico, é visível a presença de osteoporose, bandas osteoides grossas e matriz intercelular reduzida. O número de osteoclastos e osteócitos é normal. O osso trabecular é fino e desorganizado. Osso lamelar é visto na diáfise e metáfise. Ao microscópio eletrónico estão presentes osteoblastos com retículo endoplasmático rugoso, possivelmente pela acumulação de moléculas de procologénio incompleto e fibras de colagénio de diâmetro reduzido. (6, 11)

Os defeitos qualitativos do colagénio tipo I devem-se a mutações autossômicas dominantes encontradas quer no gene COL1A1 quer no COL1A2. Essas mutações resultam na produção de uma mistura de cadeias normais e mutantes. A substituição de glicina por um aminoácido maior (por exemplo, cisteína ou alanina) resulta na formação de uma hélice anormal, mas estas cadeias podem combinar-se com cadeias normais para produzir colagénio. Assim o colagénio tipo I formado é prejudicado funcionalmente pela cadeia mutante. Este é o chamado mecanismo negativo dominante. Responsáveis pelos casos de OI tipo II-IV. (2, 6, 11)

Nestes casos uma forma severa de OI ocorre. Ao microscópio ótico é visível um aumento de osteócitos e canais vasculares. Outros achados são, a diminuição da espessura do osso cortical, a redução da sua formação normal e a desorganização da placa de crescimento. O osso esponjoso é visto com o mínimo de substância osteóide e sem osso lamelar. A microscopia eletrónica mostra osteoblastos e feixes de colagénio de diâmetro variável, particularmente nas formas mais letais da OI. (6)

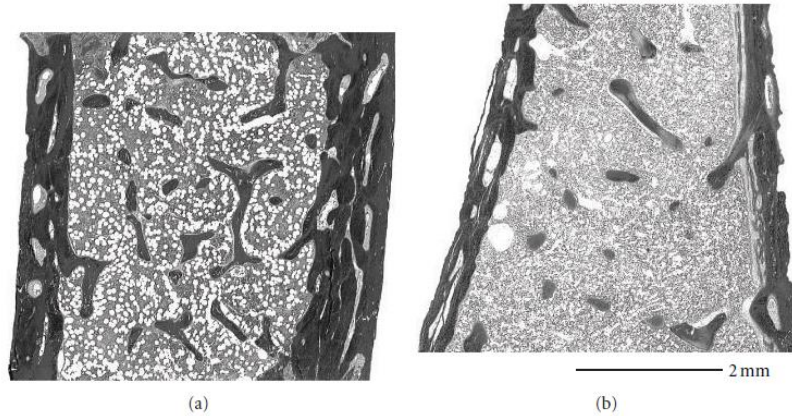


Figura 4. Histologia dos ossos com OI. Em (a) há um déficit quantitativo e em (b) há um déficit qualitativo. (11)

2.3. Autossômicos Recessivos

Os casos de OI autossômicos recessivos, com fenótipos letais ou moderados são causados por mutações em genes codificadores de proteínas envolvidas na biossíntese do colagénio tipo I. Atualmente são conhecidas mutações nos seguintes genes, com correspondente tipo de OI: (2, 4, 9, 12-14)

- IFITM5- OI tipo V
- FKBP10 ou FKBP65 - OI tipo XI
- Complexo 3 - prolil hidroxilação (CRTAP/P3H1/CyPB):
 - CRTAP - OI tipo IIB e tipo VII
 - P3H1 / LEPRE1 - OI tipo VIII
 - PPIB - OI tipo IX
- SERPINF1 - OI tipo VI e tipo X
- SP7/OSX - OI tipo XII
- WNT1 - OI tipo XV
- BMP1 - OI tipo XIII
- TMEM38B - OI tipo XIV

3. Classificação

Em 1979, Sillence desenvolveu uma classificação dos subtipos da OI, baseada nos achados clínicos e na gravidade da doença: OI tipo I - leve, comum, com esclerótica azulada; OI tipo II - letal perinatal; OI tipo III - severa, com deformação progressiva e esclerótica normal e OI tipo IV - de severidade moderada com esclerótica normal.(11-13) (tab.2) Baseou-se nas mutações autossômicas dominantes dos genes COLA1 e COL1A2, responsáveis por 90% dos casos de OI.(2) A partir de 2006 foram identificadas mutações nos genes CRTAP, FKBP10, LEPRE1, PLOD2, PPIB, SERPINF1, SERPINH1, SP7,WNT1, BMP1, TMEM38B associadas à OI recessiva, mutação no IFTM5 associada a OI dominante e mutação no PLS23 com padrão de herança ligado ao cromossoma X. Foi proposto que se fizesse uma revisão da classificação de Sillence e fossem incorporadas as novas mutações genéticas e respetivos tipos, baseados na gravidade e achados histopatológicos. (2, 12, 14) (tab.3)

Depois de documentada toda esta surpreendente complexidade genética das bases moleculares da OI, e ao mesmo tempo a ampla variação fenotípica decorrente de um único loci tornou-se, portanto, insustentável manter correlações estreitas entre os "tipos de Sillence" e a sua base molecular. Sendo assim *The International Nomenclature Group for Constitutional disorders of the Skeleton* recomendou manter a classificação de Sillence com 5 tipos como forma prototípica e universalmente aceite para classificar o grau de gravidade da OI, libertando esta de qualquer base molecular direta. (12, 13, 15) (Tabela 4)

Tabela 2. Classificação de Sillence Adaptada.

Tipo	Hereditabilidade	Gene	Dentição	Fragilidade Óssea	Deformidade Óssea	Esclerótica	Coluna Vertebral	Crânio	Prognóstico
Tipo I Leve Não progressiva	AD	COL1A1 COL1A2	A – Normal B- Dentinogênese Imperfeita	Menos severa	Moderada	Azulada	20% Escoliose e cifose	Ossos Wormianos	Bom
Tipo II Letal - perinatal	AD AR	COL1A2, CRTAP, LEPRE1, PP1B	Desconhecido	Muito severa	Múltiplas fraturas	Azulada	NA	Ossos Wormianos, Sem ossificação	Morte Perinatal
Tipo III Grave Progressivo	AD AR	COL1A1, COL1A2, CRTAP, LEPRE1, PP1B, FKBP10, SERPINH1	Dentinogênese Imperfeita	Severa	Deformação progressiva dos ossos longos e coluna	Azulada ao nascimento mas branca nos adultos	Cifo escoliose	Ossos Wormianos hipoplásicos	Não deambula -cadeira de rodas
Tipo IV Leve a Moderado	AD AR	COL1A1, COL1A2, CRTAP, FKBP10, SP7	A – Normal B- Dentinogênese Imperfeita	Moderada	Moderada	Branca	Cifo escoliose	Ossos Wormianos hipoplásicos	Bom

Tabela 3. Classificação da OI expandida, segundo as novas descobertas genéticas e respetivos tipos. (12)

Tipo de OI	Hereditariedade	Fenótipo	Mutação genética
I	AD	Leve	COL1A1
	Ligada ao X	Leve	PLS3
II	AD	Letal	COL1A1 e COL1A2
III	AD	Deformação progressiva	COL1A1 e COL1A2
IV	AD	Moderada	COL1A1 e COL1A2
V	AD	Moderada, calos hipertróficos, calcificação das membranas interósseas.	IFITM5
VI	AR	Moderado a severo	SERPINF1
VII	AR	Severo a Letal	CRTAP
VIII	AR	Severo a Letal	LEPRE1
IX	AR	Severo a Letal	PPIB
X	AR	Severo	SERPINF1 (HSP47)
XI	AR	Deformação progressiva, contraturas	FKBP10
XII	AR	Moderado	SP7
XIII	AR	Severo	BMP1
XIV	AR	Severidade variável	TMEM38B
XV	AR	Severidade variável	WNT1

Tabela 4. Classificação da OI segundo a *International Society of Skeletal Dysplasias*. (12)

Osteogênese Imperfeita	Hereditariedade	Genes
Tipo I - Não Deformativa	AD	COL1A1, COL1A2
	Ligado ao cromossoma X	PLS3
Tipo II - Letal Perinatal	AD, AR	COL1A1, COL1A2, CRTAP, LEPRE1, PPIB, BMP1
Tipo III - Deformativa progressivamente	AD, AR	COL1A1, COL1A2, CRTAP, LEPRE1, PPIB, FKBP10, SERPINH1, SERPINF1, WNT1
Tipo IV - Moderado	AD, AR	COL1A1, COL1A2, CRTAP, FKBP10, SP7, SERPINF1, WNT1, TMEM38B
Tipo V - Calcificação das membranas interósseas e/ou formação de calos hiperplásico	AD	IFITM5

3.1. Tipo I

OI tipo I é a forma mais leve e comum. Representada pela tríade: fraturas, escleróticas azuladas e perda auditiva. A fragilidade óssea é variável, as fraturas podem ocorrer pela primeira vez em idade mais avançada com o início da deambulação e diminuir após a puberdade. A deformidade óssea é moderada, a tolerância ao exercício e força muscular são significativamente reduzidas. O peso ao nascimento e a estatura tendem a ser normais. Têm alta tolerância à dor, por vezes são encontradas fraturas em exames radiológicos pedidos por outra razão. Cerca de 20% dos casos apresentam envolvimento do esqueleto axial sob forma de escoliose e cifose. A DI é característica do tipo IB. (6, 13)

3.2. Tipo II

OI Tipo II é a forma letal, com morte perinatal. Os bebês afetados nascem com nanismo, escleróticas azuis, membros curtos e arqueados. Podem apresentar nariz pequeno, micrognatismo ou ambos. Geralmente é fatal ao nascimento, mas alguns podem sobreviver por vários meses. Têm fraturas in útero, envolvendo o crânio, ossos longos e vertebras. As costelas e os ossos longos são bastante deformados. As causas de morte incluem, insuficiência respiratória por fratura das costelas, pneumonia, hipoplasia pulmonar, mal formações ou hemorragias no SNC. (2, 6, 13, 16)

3.3. Tipo III

OI tipo III é a forma severa com deformação progressiva, não letal. Nascem com fragilidade óssea severa e sofrem fraturas ao nascimento, apesar disso tendem a nascer com peso normal. Apresentam uma hiperlaxidão articular, fraqueza muscular, dor crônica, deformidades do crânio como achatamento posterior. As fraturas no útero são comuns.(6, 12, 13)

As escleróticas são azuladas ao nascimento mas, tendem a tornar-se esbranquiçadas ao longo do tempo. DI é frequente e a maioria apresenta fácies triangulares com bossa frontal. Compressões vertebrais e escoliose são comuns. Pode encontrar-se platibasia ou invaginação basilar.

O tórax geralmente é poupado, com poucas ou nenhuma fratura das costelas. O arqueamento das extremidades é comum com o crescimento e fraturas múltiplas podem ser vistas mais tarde. O resultado é um esqueleto curto e um tórax em forma de barril, com uma deformidade tipo pectus carinatum, que sobrepõe a pelve estreita. As deformidades dos membros superiores podem comprometer a função e a mobilidade. As crianças afetadas tendem a necessitar de uma cadeira de rodas. O esqueleto axial também está envolvido, com platispondilia progressiva e cifoescoliose.

Invaginação basilar é uma ocorrência rara, mas potencialmente fatal. A vertigem é comum em pacientes com OI grave. Há relatos de malformações congênitas do coração como dilatação da raiz da aorta e disfunção valvular.(17, 18) . Hipercalciúria pode estar presente em cerca de 36% dos pacientes mas, não parece afetar a função renal.

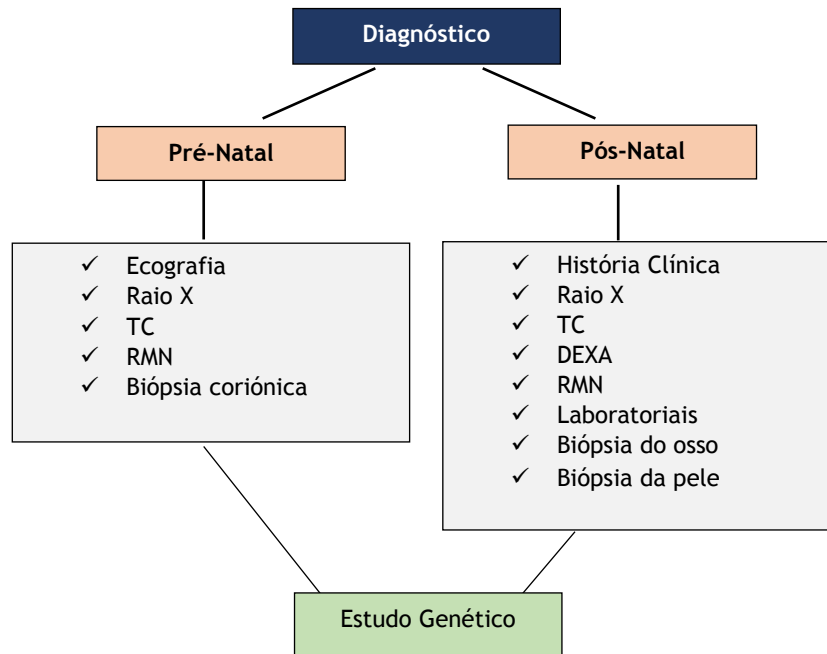
3.4. Tipo IV

OI tipo IV é a forma leve a moderada com escleróticas brancas. Esses pacientes apresentam fraturas recorrentes, osteoporose, graus variáveis de deformação dos ossos longos e da coluna vertebral, mas com escleróticas normais. A esclerótica pode ser azulada ao nascimento mas, desaparece durante infância. A deficiência auditiva não é frequentemente encontrada. Os pacientes tipo IV com DI têm um risco relativo maior de ter invaginação basilar. Desses 30% que tem invaginação basilar ao rastreamento, apenas 16% deles são sintomáticos. A gravidade é altamente variável no seio das famílias. Não é raro encontrar famílias onde existem casos leves e outros moderadamente graves de OI.(6, 13)

3.5. Tipo V

OI tipo V com moderada a grave fragilidade óssea, foi originalmente definida por Battle e Shattock, em 1908, como um tipo de OI com calcificações progressivas das membranas interósseas nos antebraços e nas pernas. A calcificação da membrana interóssea nos antebraços é observada desde o início da vida, o que leva a restrição de pronação e supinação e eventual deslocamento dos tendões radiais. As escleróticas são brancas, os ossos wormianos e a DI estão ausentes. Os afetados tendem a ter valores de fosfatase alcalina superior e têm um risco aumentado para o desenvolvimento de calos hiperplásicos após uma fratura ou cirurgia ortopédica. Difere do tipo IV em termos histológicos.(13)

4. Diagnóstico



4.1 Diagnóstico Pré-Natal de OI

No diagnóstico pré-natal da OI são utilizados métodos invasivos e não invasivos de diagnóstico. Os não invasivos como os métodos de imagem são, a ecografia, primeira linha, a radiografia (Raio X), com valor meramente histórico, a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RMN). (19)

A ecografia é o primeiro exame a que se recorre quer por rotina ou suspeita da displasia. Esta é de extrema importância durante o final do primeiro trimestre, com a ecografia endovaginal, e segundo trimestre de gravidez. Pode diagnosticar formas graves de OI, especialmente as formas letais (tipo II) e, em menor extensão, as formas graves de deformação progressiva (tipos III/ IV). Nos casos mais suaves de OI (tipos I/ IV) é pouco sensível. (19)

O exame baseia-se na avaliação de parâmetros antropométricos, como o comprimento do fémur (CF), diâmetro biparietal (DBP), perímetro cefálico (HC), perímetro torácico (THC), perímetro abdominal (CA), mineralização, contornos/angulações, fraturas dos ossos, além do estudo anatómico fetal completo. (19-21)

É comum encontrar-se uma diminuição da ecogenicidade do crânio, costelas, coluna vertebral e membros, como resultado da diminuição da mineralização. Como exemplo, temos o aumento da translucência da nuca que está cada vez mais relacionado com aneuploidias. (Fig. 5, Tab.5) (22) Deformidades, fraturas, formação de calos, aumento da plasticidade óssea e micromelia, principalmente do fêmur, também podem ser visualizadas. Sinais inespecíficos, como o atraso do crescimento intrauterino ou hidrânio por vezes são encontrados.

Quando a dúvida surge recorre-se aos restantes métodos de imagem, a tomografia computadorizada em 3D (3D-TC) e a ressonância magnética (RMN) ou aos métodos invasivos.

A tomografia computadorizada com reconstrução tridimensional (3D-TC), após as 26 semanas de gestação, além de ter baixa energia, faz a reconstruções de todo o esqueleto fetal com muito mais detalhe da morfologia da coluna vertebral e dos ossos pélvicos que a ecografia. (Tab.6) A RM tem um papel limitado, apenas é feita quando a visualização do cérebro fetal ou órgãos viscerais é desejada para procurar anormalidades associadas ou para avaliar o volume pulmonar fetal. (20)

Os métodos invasivos de pré-diagnóstico de OI centram-se na biópsia às vilosidades coriônicas e no estudo genético molecular. Usados para confirmação genética/molecular quando se suspeita pelos métodos anteriores ou em famílias com OI previamente estudada e diagnosticadas.(19)

Tabela 5. Diagnóstico pré-natal de OI, pela deteção do aumento da translucência da nuca entre as 11-14 semanas, confirmado em semanas posteriores pelas anormalidades encontradas na ecografia. (22)

Autores	Caso	NT scan (semanas + dias)	Idade de gestação para diagnóstico	Anormalidades encontradas na ecografia	Tipo OI	Conclusão
Makrydimas et al.	1	11	15	Ossos longos encurtados, Múltiplas fraturas em ossos longos e costelas	II	Aborto
Makrydimas et al.	2	11	11	Costelas e ossos longos encurtados	II	Aborto
Viora et al.	3	13+2	16+5	Fémur e úmero curtos, fraturas em ossos longos	II	Aborto
Viora et al.	4	13+0	16+4	Fémur e úmero curtos, fraturas em ossos longos	II	Aborto
Hsieh et al.	5	12+3	14+3	Ossos longos encurtados, múltiplas fraturas em ossos longos e costelas	II	Aborto
Estudo presente	6	12+2	-	Ambos os fêmures encurtados	II	Cesariana às 36 semanas



Figura 5. Ecografia mostra o aumento da translucência da nuca. (22)

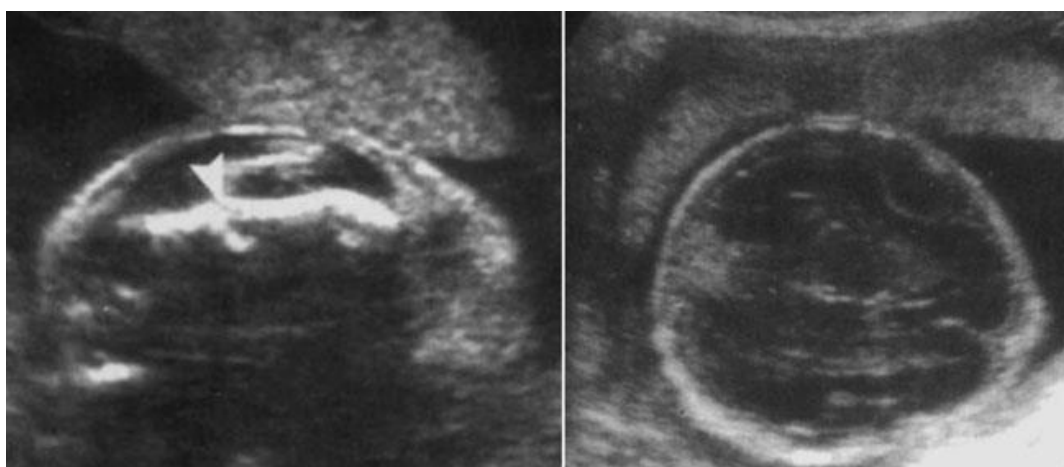


Figura 6. Corte sagital e transversal de uma ecografia de um feto de 26 semanas com medições do comprimento, mostrando um fêmur encurtado e angulado com uma fenda hipocóica (seta) sugestiva de fratura (à esquerda) e diminuição da ecogenicidade do crânio (à direita). (2)



Figura 7. Radiografias *postmortem* de um feto de 23 semanas com OI letal. Rosto em formato triangular, membros curtos e curvos. Não há sinal de mineralização craniana. Deformidades graves das costelas e ossos longos (2)

Entre Maio de 2007 e Fevereiro de 2010, 6 grávidas com suspeita de displasia esquelética fetal na ecografia, sem diagnóstico específico, foram propostas para estudo com a TC-3D. As imagens foram avaliadas por uma equipa multidisciplinar que fez o diagnóstico. Após o nascimento foi feita uma avaliação clínica e radiológica e posterior comparação com os resultados pré-natal. Conclui-se que a TC-3D contribui para o diagnóstico das displasias esqueléticas específicas na maioria dos casos. Esta técnica é complementar à ecografia, a qual se suspeita, primeiramente, da displasia, mas que nunca pode fechar diagnóstico por si só. (23) (Tabela 6)

Tabela 6. Achados imagiológicos da ECO e TC-3D nos casos de displasia que correspondiam a OI. (23)

Nº Caso	Pré-natal Ecografia	Pré-natal 3D-CT	Diagnóstico
	Achados	Achados adicionais	
1	Ossos longos curtos e curvos	Fraturas dos ossos longos; Ossos Wormianos	Osteogénese imperfeita tipo III
2	Ossos longos curtos e curvos Rizomelia Bossa frontal Pé equinovaro	Fraturas dos ossos longos; Fraturas das costelas; Diminuição da mineralização óssea	Osteogénese imperfeita tipo II
4	Aumento da translucência nucal; Ossos longos curtos e curvos; Hipoplasia dos ossos nasais	Rizomelia; Encurtamento de ossos longos; Diminuição da mineralização óssea; Fraturas nas costelas	Osteogénese imperfeita tipo II



Figura 8. Reconstrução em 3D-TC, pré-natal, de todo o feto. A- Caso 1. B- Caso 2. C- Caso 3. D -Caso 4. E- 5. Caso F -Caso 6. (23)

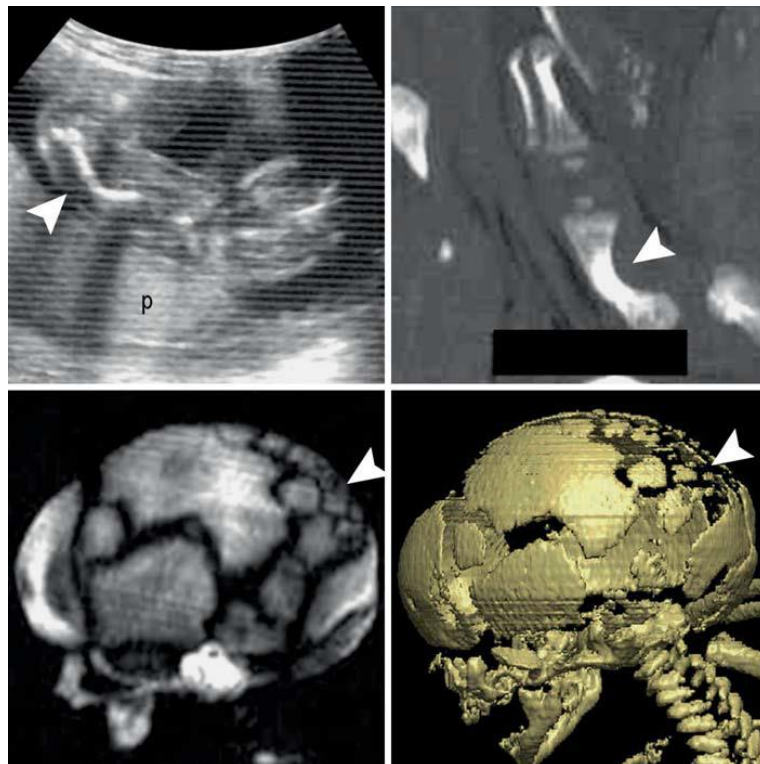


Figura 9. Caso 1: Osteogênese Imperfeita tipo III. A- Ecografia 2D pré-natal: p = Placenta; B - TC-3D pré-natal: arqueamento do fêmur (seta). C e D - TC-3D do crânio que descreve os ossos wormianos (seta). (23)

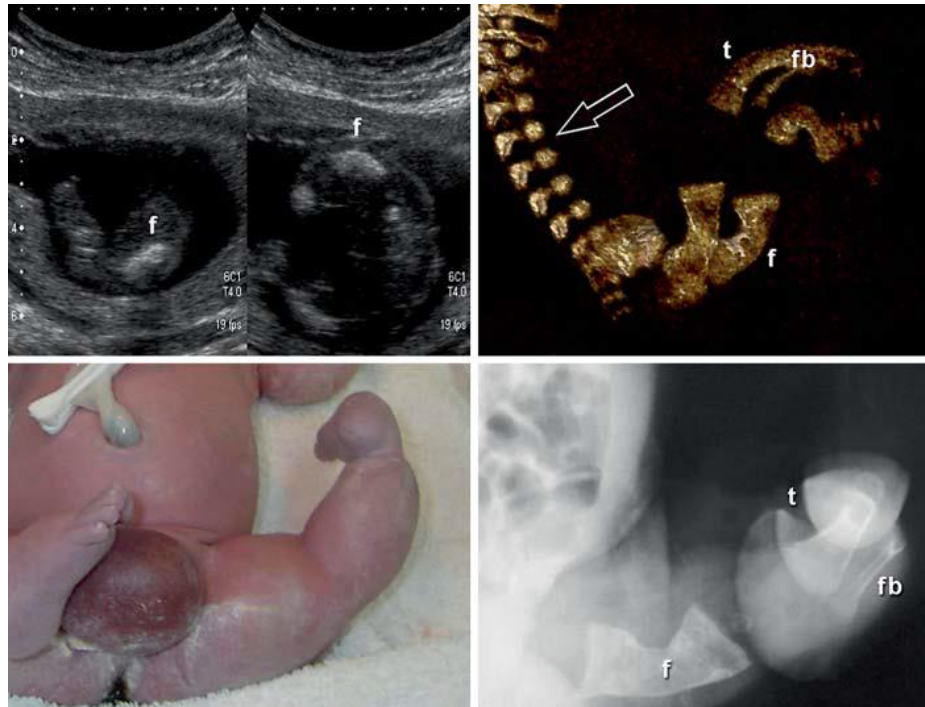


Figura 10. Caso 2: Osteogênese Imperfeita tipo II. f = fêmur; t = tíbia; fb = fibula A- ecografia 2D. B- TC-3D pré-natal: membros inferiores curtos e curvos, coluna lombar normal (seta branca). C- recém-nascido pé equinovaro. D- radiografia pós-natal. (23)



Figura 11. Caso 2: Osteogênese Imperfeita tipo II. Reconstrução do tórax fetal por TC -3D (corte sagital). h = úmero; CS = coluna cervical. TC-3D do feto mostrando várias costelas irregulares com fraturas (*). Radiografia de tórax pós-natal confirmando fraturas bilaterais de costelas (*).(23)

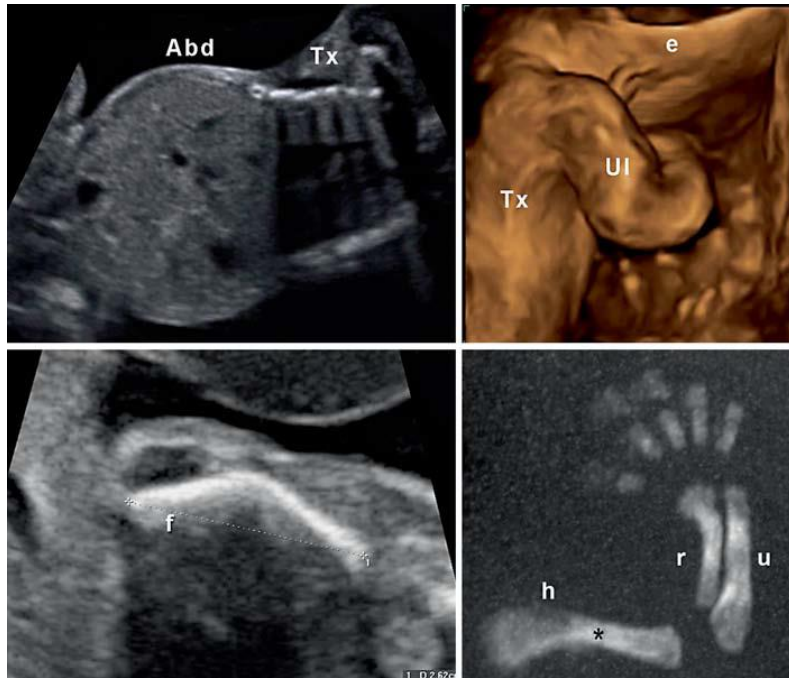


Figura 12. Caso 4: Osteogênese Imperfeita tipo II. Abd = Abdômen; Tx = tórax; Ul = membro superior; e = orelha; h = úmero; u = ulna; r = raio; f = fêmur. A- Ecografia 2D mostra: tórax estreito. B- Eco 3D pré-natal: arqueamento do membro superior direito. C- Eco 2D pré-natal: encurvamento do fêmur. D- 3D-TC pré-natal: encurtamento e encurvamento do membro superior. Note-se também a fratura do úmero (*).(23)



Figura 13. Caso 4: Osteogênese Imperfeita tipo II. A- TC-3D com reconstrução do tórax fetal mostrando 12 pares de costelas, alguns dos quais estão fraturados (*). Observe também membro superior curvo (seta). B- TC-3D com reconstrução com vista de perfil do crânio mostrando diminuição da mineralização óssea. C- Imagem do recém-nascido. (23)

4.2. Diagnóstico Pós-Natal de OI

A OI abrange uma vasta gama de apresentações, a partir de formas não aparentáveis, leves, até às mais graves. Alguns fenótipos, ainda, podem passar despercebidos por muito tempo. O diagnóstico pode ser feito clinicamente com base em manifestações esqueléticas e /ou extra-esqueléticas. A história familiar de OI também pode ser útil para se chegar a um diagnóstico. De facto, na maioria dos casos, o método de imagem é indispensável. (20)

4.2.1. Manifestações Extra-Esqueléticas

São inconstantes, mas o seu reconhecimento permite um diagnóstico mais rápido. Essas manifestações são diversas, relacionadas com a presença ubíqua do colagénio tipo I no corpo humano: esclerótica azul, principalmente no tipo I; um aspeto acinzentado ou amarelado dos dentes, conhecido como DI, principalmente no tipo III; fragilidade da pele; hiperlaxidão das articulações e ligamentos; hipoacusia precoce; e alterações cardiovasculares como a doença da válvula aórtica particularmente no tipo III. Menos frequentemente, alterações neurológicas relacionadas com a invaginação basilar e platibasia, principalmente no tipo IV. (2, 20)

Tabela 7. Manifestações Extra-esqueléticas da OI. AD - Autossómica dominante; AR - Autossómica Recessiva; NA - Não aplicável. (2)

Tipo	I	II-A	II-B	III	IV	V	VI
Herança	AD	AD	AD/AR	AD/AR	AD/AR	AD	AR
Gravidade	Suave	Perinatal letal	Grave	Moderada-suave	Moderada	Moderada	Moderada
Fraturas Congénitas	Não	Sim	Sim	Geralmente	Raramente	Não	Não
Deformação Óssea	Raramente	Muito grave	Grave	Moderado-Grave	Suave-moderado	Moderado	Moderado
Esclerótica	Azul predominante	Azul-escuro	Azul-escuro	Azul/cinza/Branco	Cinza normal	Normal	Normal

Estatura	Normal	Severamente baixa	Severamente baixa	Muito baixa	Variável baixa	Variável	Suave baixa
Hiper mobilidade Articular	Sim	Sim	Sim	Sim	Variável	Variável	Variável
Perda de Audição	Presente em ~60% dos casos	NA	NA	Comum	Presente em ~42% dos casos	Não	Não
Dentinogênese Imperfeita	Variável	NA	NA	Sim	Variável	Não	Não
Complicações Respiratórias	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não
Complicações Neurológicas	Não	NA	NA	Sim	Não	Não	Não

4.2.2. Manifestações Esqueléticas

OI é geralmente reconhecida em crianças com fraturas múltiplas, repetidas ou inexplicáveis, especialmente quando o trauma é mínimo ou quando nem existe. Outras manifestações esqueléticas dependem da gravidade da doença, podendo incluir a baixa estatura, deformidades ósseas progressivas, entre outras. (2, 20, 23) (Tab. 8 e 9)

Tabela 8. Características Esqueléticas no período perinatal/ infantil dos vários tipos de OI. (2)

Características Esqueléticas no período perinatal / infantil							
	Tipo I	Tipo IIA	Tipo IIB	Tipo III	Tipo IV	Tipo V	Tipo VI
Crânio	Ossos Intra-suturais	Mineralização severamente diminuída, ossos intra-suturais	Mineralização diminuída, ossos intra-suturais	Mineralização diminuída, ossos intra-suturais	Mineralização diminuída, por vezes com ossos intra-suturais	Mineralização diminuída, por vezes com ossos intra-suturais	8/11 Pacientes sem relatos de ossos intra-suturais
Costelas	Sem fraturas	Costelas curtas e largas, com fraturas contínuas	Costelas finas com fraturas descontinuadas	Costelas finas com fraturas descontinuadas	Sem fraturas congénitas	Sem fraturas congénitas	Sem fraturas congénitas
Vertebras	Normal à nascença	Platispondilia à nascença	Platispondilia à nascença	Platispondilia à nascença	Normal à nascença	Normal à nascença	Normal à nascença
Extremidades	Normais à nascença	Diáfises grossas, curtas e espalmadas dos ossos compridos	Ossos tubulares e longos, deformados e curtos	Ossos tubulares e longos, deformados e curtos	Curvatura dos ossos longos	Curvatura dos ossos longos	Curvatura dos ossos longos
Outros	Geralmente sem fraturas congénitas ou osteopenia	Osteopenia generalizada; múltiplas fraturas com formação de calos	Osteopenia generalizada, múltiplas fraturas com formação de calos	Osteopenia generalizada, múltiplas fraturas com formação de calos	Osteopenia generalizada	Osteopenia generalizada	Osteopenia generalizada

Tabela 9. Características Esqueléticas tardias dos vários tipos de OI. (2)

Características Esqueléticas Tardias						
Tipo I	Tipo IIA	Tipo IIB	Tipo III	Tipo IV	Tipo V	Tipo VI
Diáfises finas com córtex fino e mal trabeculadas; Fraturas de compressão vertebral	Não aplicável	Não aplicável	Cifoescoliose com corpos vertebrais comprimidos; ossos longos e tubulares, finos e com deformações severas, normalmente com calcificações em <i>Popcorn</i> ; Crânio deformado com protuberância temporal e platibasia; coxa vara	Curvatura progressiva de ossos longos em alguns pacientes; fraturas de compressão vertebral; coxa vara	Curvatura progressiva de ossos longos em alguns pacientes; fraturas de compressão vertebral; coxa vara	Curvatura progressiva de ossos longos em alguns pacientes; fraturas de compressão vertebral; coxa vara



Figura 14. Sexo feminino, 10 anos de idade OI tipo III. Nasceu com fratura do úmero e da tibia. Historial de cerca de 100 fraturas. Mede 88 cm de comprimento, pesa 13 kg, perímetro cefálico de 49 cm, esclerótica branca, dentinogénese imperfeita, cognição preservada. Cifoescoliose grave com deformação torácica, encurtamento grave e arqueamento de braços e pernas. (2)

4.2.3. Achados Radiográficos

As principais características radiográficas são: osteopenia, fraturas e deformidades ósseas. Estas resultam da fragilidade constitucional óssea, afinamento do osso cortical, rarefação óssea trabecular, mas também devido à perda de massa muscular e imobilização. Nenhum deles é específico o suficiente, mas a sua associação, em conjunto com uma história clínica sugestiva (propensão a fraturas, história familiar de perda precoce da audição, etc.) podem ser suficientes para confirmar o diagnóstico de OI. (20)

- Osteopenia

As radiografias podem revelar desgaste ósseo cortical e radiolucência excessiva do osso trabecular (Fig. 3, 4, 5). No entanto, são achados muito subjetivos. A avaliação da osteopenia com a radiografia convencional é difícil, porque a sua detecção requer uma redução significativa (cerca de 30 a 50%) da massa óssea. A densitometria óssea de raios-X de dupla energia (DEXA) é atualmente o melhor método para detetar a densidade mineral óssea diminuída, mas em crianças, a interpretação precisa dos resultados requer um bom conhecimento das potenciais armadilhas relacionados com a idade, sexo, estágio puberal e maturação esquelética. A diminuição da densidade mineral óssea não é específica para OI, pode ser encontrada em outras doenças metabólicas (hipogonadismo, deficiência de hormona de crescimento, hipertiroidismo, diabetes mellitus juvenil, deficiência de cálcio e vitamina D, etc.). No entanto, a DEXA pode ajudar a estabelecer o diagnóstico nos casos atípicos de OI e a monitorizar a resposta aos bisfosfonatos. De salientar que uma densitometria com valores normais não exclui formas leves da doença. (6, 20)

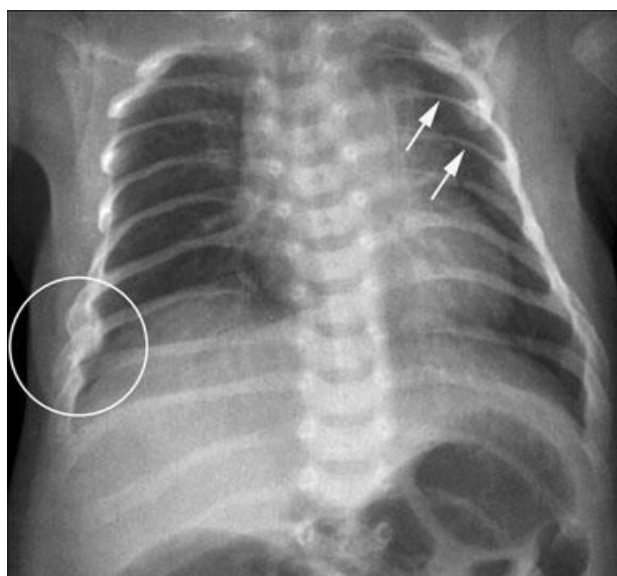


Figura 15. Radiografia antero-posterior do tórax de uma criança com OI, costelas posteriores delgadas (setas), associados a fraturas com formação de calos. (20)

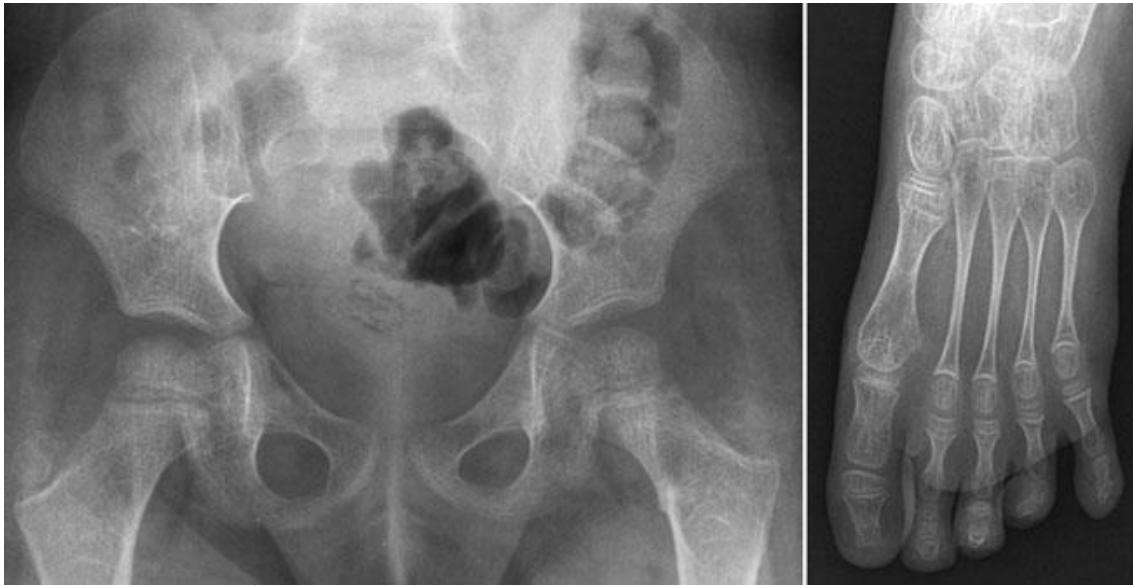


Figura 16. Radiografia ântero-posterior da pelve e pé de uma criança com OI, mostram osteopenia grave e difusa com afinamento proeminente dos ossos metatarsos. (20)

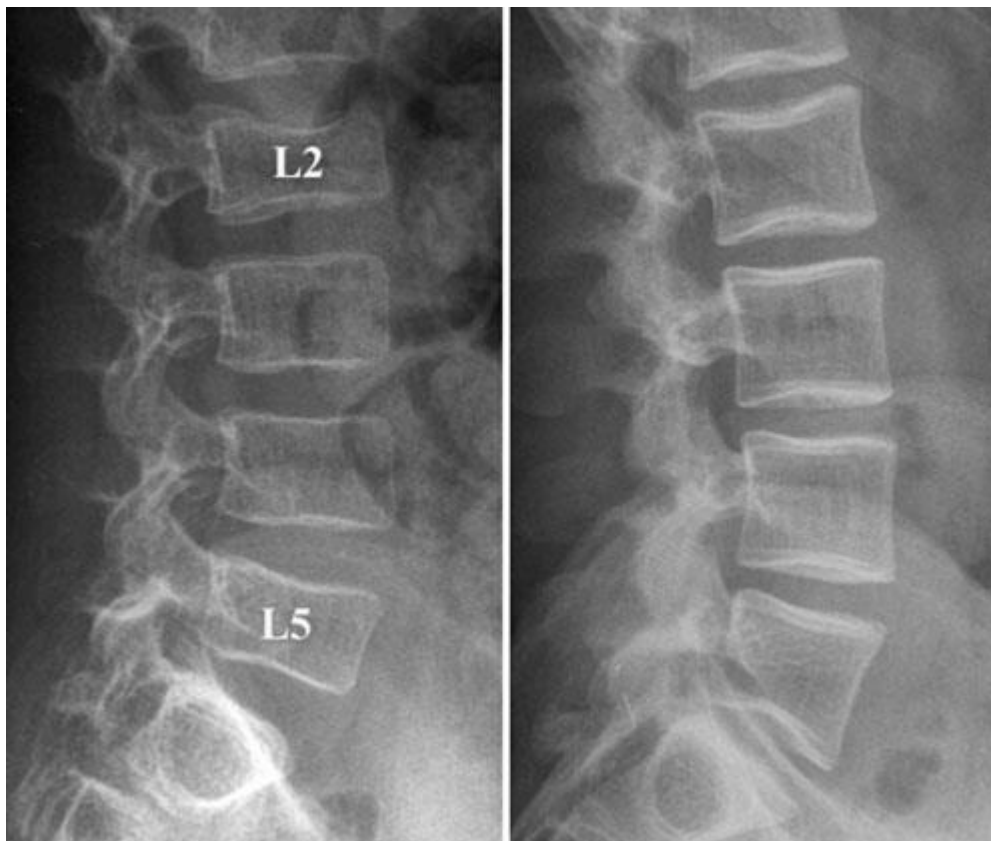


Figura 17. Radiografia de perfil da coluna vertebral de duas crianças com OI, mostram rarefação homogénea (à esquerda) e rarefação trabecular predominante (à direita) do osso cortical e trabecular, com um padrão de *frame-like* das vértebras (à direita). Colapso parcial dos corpos vertebrais L2 e L5. (20)

- Fraturas Ósseas

Encontradas tanto no esqueleto axial como no apendicular. São fraturas semelhantes às encontradas em crianças normais que sofrem traumas, geralmente com prazos de consolidação normais. Algumas podem ter poucas ou nenhuma fraturas, enquanto outros experimentam várias ao longo da vida, principalmente quando começam a andar. As fraturas mais comuns ocorrem nas diáfises dos ossos longos, e nas apófises da coluna vertebral. Fraturas da diáfise podem ser completas (Fig. 18) ou incompletas (Fig. 19), e mais ou menos deslocada. Na coluna vertebral, fraturas toracolombares múltiplas por compressão podem ser vistas (Fig. 20). Espondilólise de L5, com ou sem espondilolistese consecutiva, também é comum em crianças com OI, devido a uma fratura (Fig. 21) ou um alongamento dos *pars interarticularis* de L5, todos os quais são fomentados por fragilidade óssea e/ou hiperlordose. (24, 25). As fraturas por avulsão apofisária são menos comuns, estas são muitas vezes deslocadas e às vezes bilaterais. Classicamente envolvem a olecrânio ou o tubérculo tibial, e normalmente requerem fixação interna. (26, 27)



Figura 18. Radiografia antero-posterior do úmero numa criança com OI revela uma fratura completa da diáfise com um fragmento triangular. (20)



Figura 19. Radiografias de perfil da perna de uma criança com OI mostram uma fratura bilateral incompleta do córtex anterior da diáfise tibial. (20)

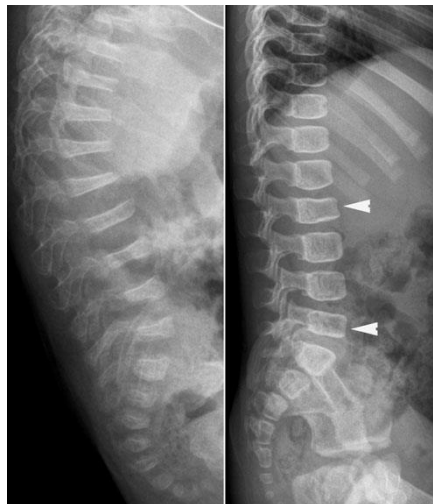


Figura 20. Radiografias de perfil da coluna vertebral de duas crianças com OI, apresentam fraturas vertebrais graves e múltiplas associadas a cifose (esquerda) e a colapsos menos graves dos corpos vertebrais (setas) (direita). A osteopenia é muito mais pronunciada do lado esquerdo. (20)

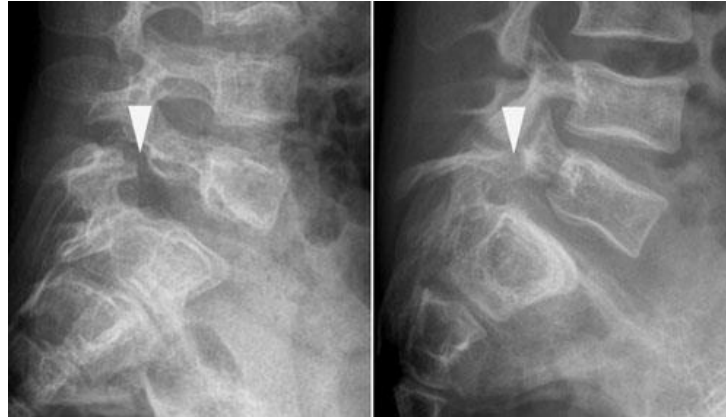


Figura 21. Radiografia de perfil da junção lombossacra de duas crianças com OI revelam espondilólise de L5 (setas) associada a espondilolistese. (20)

- Deformidades Ósseas

Afetam maioritariamente o esqueleto apendicular, especialmente os membros inferiores, os membros superiores e o crânio também podem estar envolvidos. Devem-se à maleabilidade óssea e sua plasticidade. No crânio, a radiografia pode mostrar uma região occipital proeminente chamada de aparência de "Darth Vader" ou um achatamento craniano com dobramento transversal da base do crânio, chamado crânio "Tam O'Shanter". No entanto essas deformações são raras. (20)

Mais frequentemente, as radiografias revelam múltiplos ossos wormianos, normalmente 10 ou mais, que dão uma aparência de "mosaico" ao crânio. Um número significativo de ossos wormianos ocorre com mais frequência em pacientes com OI mais grave. (28) Nos ossos longos, curvaturas (Fig. 14) e afinamento da diáfise podem ser vistos, por vezes complicadas com fraturas. A angulação residual grave de uma fratura consolidada constitui outro mecanismo responsável pela deformidade dos ossos longos. Nos membros inferiores, a flexão diafisária ou angulação pode ser responsável pela menor discrepância no comprimento. Na pelve, a coxa em vara e a protrusão acetabular foram ocasionalmente relatados. Em crianças com formas graves (principalmente do tipo III), os ossos longos podem aparecer grossos e largos, em vez de finos, curtos e curvos. Eles exibem uma "aparência de cana de bambu". (20)



Figura 22. Radiografia ântero-posterior do antebraço de uma criança com OI, apresenta deformidade óssea e curvatura do rádio e cúbito. (20)



Figura 23. O Diagrama mostra formatos do crânio em "Darth Vader" e "Tam O'Shanter". O primeiro refere-se ao osso occipital com achatamento no plano sagital, enquanto o segundo refere-se achatamento no plano transversal com dobramento da base do crânio. (20)

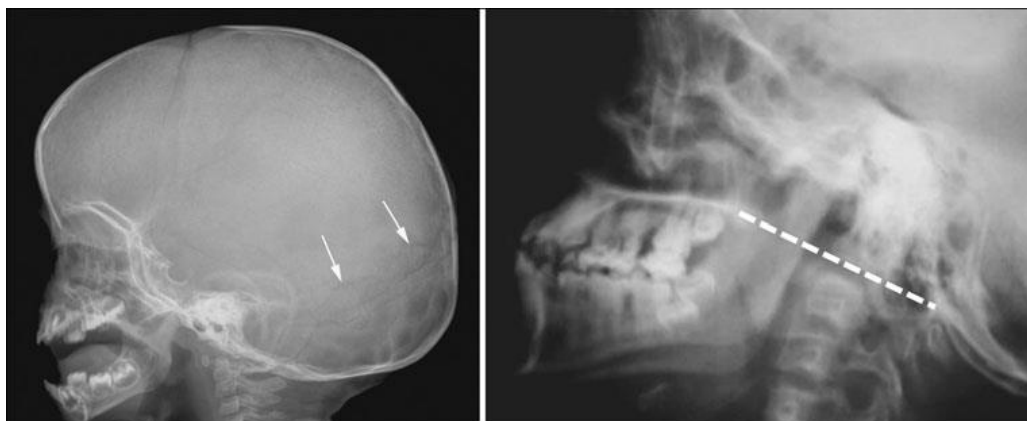


Figura 24. Radiografias de perfil do crânio de uma criança com OI (esquerda) e de um jovem adulto com OI (à direita) mostram uma deformação incipiente da região occipital, associado a inúmeros ossos wormianos (setas) do lado esquerdo e uma invaginação basilar à direita. (20)

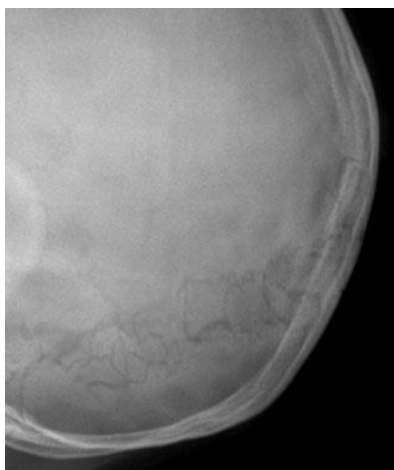


Figura 25. Radiografia de perfil do crânio de uma criança com OI com múltiplos ossos wormianos nas suturas lambdoide. Este achado é sugestivo do diagnóstico, mas não é específico. (20)



Figura 26. Radiografia ântero-posterior e de perfil da coxa de uma criança com OI. Deformidade marcada do fêmur, especialmente de perfil. Nota-se também várias linhas densas no fêmur distal e na tíbia proximal associadas a bandas metafisárias densas ao longo das placas cartilaginosas relacionadas com o tratamento com bifosfonatos. (20)



Figura 27. Radiografia de perfil da coxa de uma criança com OI mostra deformidade considerável do fêmur proximal com modelagem anormal do osso e uma fratura com formação de calo (seta). (20)



Figura 28. Radiografia de perfil da perna de uma criança com OI mostra arqueamento anterior da tíbia. (20)

4.2.4. Achados radiográficos dependentes do tipo de OI

- Formação de calos hiperplásicos

Têm sido ocasionalmente relatados na OI tipo V no fêmur, especialmente no sexo masculino. A formação de calos hiperplásicos pode ocorrer após uma fratura (Fig. 17), cirurgia ou mesmo espontaneamente, podendo mimetizar um osteossarcoma na clínica e imagem. Neste caso, a TC e a RMN são úteis para evitar erros de diagnóstico, estes vão detectar respectivamente a ausência de osteólise e de infiltração na medula óssea. A formação de calos hiperplásicos não é específico da OI. (20)



Figura 29. Radiografia ântero-posterior e de perfil do joelho de uma criança com OI tipo V, revelam um calo hiperplásico (asteriscos) do fêmur distal após uma fratura (seta). (20)

- **Ossificação da membrana interóssea**

É encontrada na OI tipo V, no antebraço ou na perna. Pode estar associada, em alguns casos, com a luxação congênita da cabeça do rádio. (20)

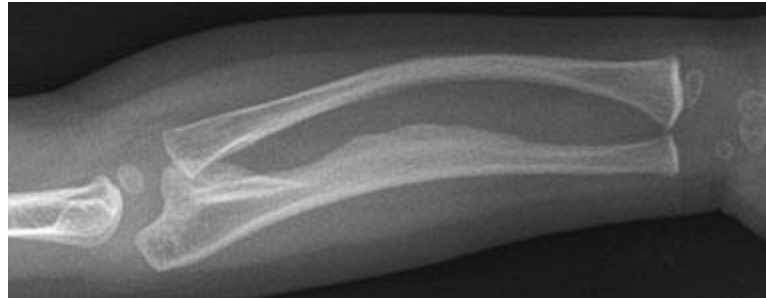


Figura 30. Radiografia antero-posterior do antebraço de uma criança com OI tipo V, mostra ossificação da membrana interóssea ulnar. (20)

- **Calcificações em *popcorn***

Estas são mais comumente vistas em OI tipo III, nas regiões metafisárias e epifisárias dos joelhos, e podem contribuir para um crescimento femoral deficiente e uma menor discrepância no comprimento. Julga-se que estas calcificações intraósseas resultam da fragmentação microtraumática e da maturação desordenada da placa de crescimento. (20)

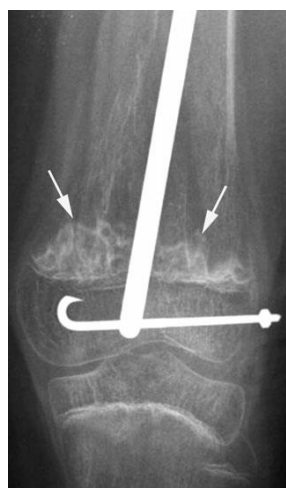


Figura 31. Radiografia antero-posterior do joelho em uma criança com OI tipo III com histórico de osteossíntese do fêmur com calcificações em popcorn (setas) e margens escleróticas. (20)

- **Bandas metafisárias densas**

Estas são geralmente encontradas em crianças com OI que receberam bifosfonatos mas, têm sido relatados na OI tipo V independentemente de qualquer tratamento. Também podem ser vistas em crianças que receberam bifosfonatos para tratar a osteoporose secundária. (20)



Figura 32. Radiografia de perfil da coluna vertebral e radiografia do pé de uma criança com OI em tratamento com bifosfonatos, revelam um padrão “osso-dentro-de-um-osso” dos corpos vertebrais e do osso cuboide (setas). Note-se também a presença de linhas escleróticas na base do quinto metatarso (seta). (20)

4.2.5. Achados Laboratoriais

Não existem marcadores bioquímicos específicos para a OI. (29) Os parâmetros do metabolismo mineral ósseo geralmente estão normais, sendo úteis na exclusão de outras doenças metabólicas mas, podem surgir anormalidades como: (4, 6)

- Níveis elevados de fosfatase alcalina sérica, relatados no tipo V e VI, refletindo a mineralização óssea prejudicada. Não tendo sido observadas, porém, alterações nos níveis sistêmicos de cálcio, fósforo, hormona paratiroideia ou mesmo da vitamina D. (29)
- Estudos mais recentes mostram um aumento da excreção urinária de cálcio, fósforo, magnésio, hidroxiprolina e glicosaminoglicanos.(29)
- Hiper calciúria é comum em crianças com OI, e a sua magnitude parece refletir a gravidade da doença. Um estudo mostrou o aumento da excreção urinária de cálcio em 36% das crianças com OI. (30) As crianças com hiper calciúria eram de estatura mais baixa e tiveram uma maior taxa de fraturas ao longo da vida em comparação com as crianças com OI com a excreção urinária de cálcio normal. No entanto, a sua função renal não foi comprometida.(31)
- Os marcadores de formação óssea (pró-peptídeo C-terminal do procolagénio tipo I) podem estar diminuídos, e os marcadores de reabsorção óssea (C-telopéptido do colagénio tipo I) podem estar aumentados na OI, particularmente em indivíduos severamente afetados. (4)
- Os resultados de outro estudo mostraram um aumento da concentração de haptoglobina em crianças com OI tipo III, o que sugere uma contribuição de componente inflamatória ao curso da OI grave. Existe uma necessidade de novos estudos para explicar o possível relacionamento dessa proteína com o aumento da fragilidade óssea.(32)
- Recentemente estudaram o papel da esclerostina na formação óssea. É um regulador chave do osso, é produzida principalmente por osteócitos, inibindo assim a diferenciação de osteoblastos e formação de osso. Está diminuída nos pacientes com OI, indicando uma redução da inibição da função dos osteoblastos como a condição básica da formação óssea. São necessários mais estudos para avaliar se os níveis baixos de esclerostina em pacientes OI são de qualquer valor clínico. Um anticorpo anti-esclerostina foi recentemente introduzido como potente anabólico para o tratamento da osteoporose, mostrando dados preliminares promissores no aumento da DMO e estimulação dos osteoblastos em estudos pré-clínicos e mulheres na pós-menopausa. Atualmente, este anticorpo também é avaliado para o tratamento de OI.(33)

4.2.6. Biópsia do Tecido Ósseo

A histologia mostra tecido ósseo desorganizado, principalmente nos casos mais severos. Num estudo com 70 crianças com OI tipo I, III, e IV, verificaram-se valores normais de mineralização com significativas reduções na espessura do osso cortical, volume de osso esponjoso, número trabecular e largura trabecular. Este estudo também constatou um aumento significativo de remodelação óssea em todos os tipos de OI estudados. (4, 34)

A formação óssea é quantitativamente diminuída, mas a qualidade do material ósseo é provavelmente o mais importante na patogênese da doença.(6)

4.2.7. Biópsia da Pele

A análise do colagénio tipo I, pode ser feita *in vitro*, a partir da cultura de fibroblastos utilizando uma pequena biópsia da pele. A análise da sequência de DNAC pode mostrar anormalidades, tanto em quantidade ou qualidade do colagénio tipo I que estão presentes em cerca de 90% dos casos de OI, como citado anteriormente. Resultados negativos não excluem o diagnóstico, devido aos tipos de OI que não estão associados a mutações no colagénio tipo I (tipos II B e tipos V e IX). A taxa de falso negativo é cerca de 10- 15%.(4, 6)

5. Diagnóstico Diferencial

Devido à ampla e variada gama de apresentações que a Osteogênese Imperfeita possui, os diagnósticos diferenciais mais comuns são categorizados com base nos 3 estágios da vida: Pré-Natal/Neonatal, Infância e Adolescência. (2, 4, 6, 20)

Pré-Natal/Neonatal

- Distrofia Torácica de Jeune;
- Displasia Camptomélica;
- Condrodisplasia Punctata;
- Síndrome de Ellis-van Creveld;
- Hipofosfatemia;
- Maus tratos.

Infância

- Picnodisostose;
- Síndrome de Hajdu-Cheney;
- Osteocondromatose;
- Doença de Wilson;
- Doença de Menkes;
- Raquitismo;
- Maus tratos.

Adolescência

- Síndrome de Maffucci;
- Osteoporose Juvenil Idiopática;

São inúmeras as patologias que fazem diagnóstico diferencial com OI, entre as citadas anteriormente há outras, independentes da faixa etária, mas referentes ao período pós-natal que são: (2, 15)

- Síndrome de Brucks;
- *Síndrome Osteoporosis Pseudoglioma*;
- Síndrome de Cole-carpinteiro;
- Gerodermia Osteodisplásica;
- Dentinogênese Imperfeita;

- Acondroplasia;
- Uso crónico de glicocorticóides;
- Síndrome de Cushing;
- Homocisteinemia;
- Síndrome de McCune-Albright;
- Osteopetrose;
- Osteoporose;
- Leucemia Linfóide Aguda;
- Escorbuto;
- Displasia Tanatofórica.

5.1. Maus Tratos

Um diagnóstico positivo de OI pode ser difícil particularmente em crianças com idade inferior a 2 anos, com formas ligeiras de OI (tipos I, IV), quando há poucas ou nenhuma manifestações extra-esqueléticas óbvias e sem história familiar de fragilidade óssea. Estes casos podem ser tragicamente confundidos com maus tratos de crianças (MT). (20)

Fraturas decorrentes de MT ocorrem em cerca de 24 / 10.000 crianças, com menos de 3 anos de idade, enquanto a prevalência OI é de 1 / 10.000- 20.000.(2) No estudo de Marlowe et al, verificou-se que a incidência da OI entre as crianças avaliadas para MT era de 2-5%.(35)

As características clínicas altamente sugestivas de trauma infligido incluem uma história que é inconsistente com as lesões da criança; falta ou demora na procura de cuidados médicos; hemorragias retinianas; hematoma subdural; e padrões característicos de contusões.

Tanto na OI como nos MT, podem ocorrer múltiplas, inexplicáveis e repetidas fraturas. Para sua diferenciação um exame radiográfico completo do esqueleto pode ajudar.(20)

Tabela 10. Achados radiográficos típicos na OI, MT e ambos. (20)

Sinais Radiográficos	OI	MT
Osteopenia	✓	x
Fraturas Múltiplas	✓	✓
Fraturas em várias idades	✓	✓
Fraturas diafisárias	✓	✓
Lesões metafisárias clássicas	x	✓
Deformidades em ossos longos	✓	x
Deformidades no crânio	✓	x
Ossos wormianos	✓	x
Fraturas complexas no crânio	x	✓
Fraturas vertebrais	✓	✓
Fraturas das apófises espinhosas	x	✓
Fraturas posteriores das costelas	x	✓
Fraturas anteriores e laterais das costelas	✓	✓
Calos Hiperplásicos	✓	✓
Fraturas apofisárias por avulsão	✓	x
Ossificação interóssea	✓ (tipo V)	x
Calcificações em popcorn	✓ (tipo III)	x
Bandas metafisárias densas	✓ (tipo V, BP)	x

Nos MT existem fraturas que são muito sugestivas de abuso como: fratura posterior das costelas, fraturas de canto das metáfises e fraturas complexas no crânio.

5.1.1. Fraturas posteriores das costelas

As fraturas das costelas geralmente resultam da compressão ântero-posterior da caixa torácica, quando a criança é agarrada à volta do peito e sacudida violentamente para trás e para frente. O envolvimento posterior é devido ao efeito de alavanca da parte posterior da costela sobre o processo transversal da coluna vertebral e é altamente específico de maus tratos. Nesta situação é frequente as fraturas serem múltiplas, em radiografias, bem como associadas à formação de calos quando descobertas.



Figura 33. Radiografia ântero-posterior do tórax de uma criança submetida a MT. Mostra múltiplas fraturas posteriores das costelas com formação de calos (setas).

5.1.2. Fraturas metafisárias de canto

As fraturas dos ossos longos podem ser encontradas em MT mas, em contraste com a OI que afetam, maioritariamente, as regiões da diáfise, nos maus tratos envolvem a metáfise, especialmente a distal do fêmur, a proximal e distal da tíbia e de forma menos comum a proximal do úmero. As fraturas metafisárias de canto, também conhecidas como lesões metafisárias clássicas, são praticamente patognomónicas de MT. São devidas a forças de cisalhamento aplicadas às extremidades da criança quando agitada. Os traços de fratura são geralmente horizontais ou paralelos à placa de crescimento, sendo acompanhados do fragmento ósseo em forma de disco. Nas radiografias, as fraturas metafisárias apresentam-se como fraturas de canto ou em asa de cesto, dependendo do tamanho do fragmento. (20)

Essas fraturas podem ser bilaterais e simétricos em radiografias, outro achado a favor do diagnóstico de MT.

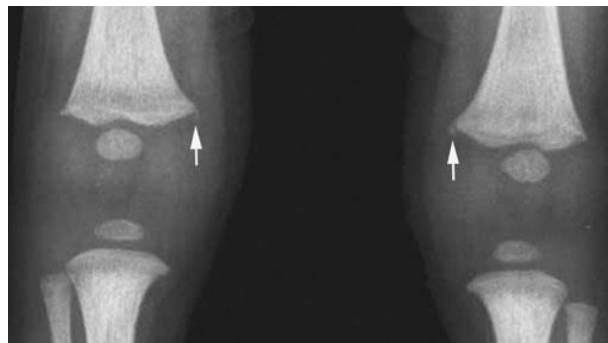


Figura 34. Radiografia antero-posterior dos joelhos de uma criança submetida a MT, a qual revelou fraturas bilaterais de canto (setas) na face medial do fêmur distal. (20)

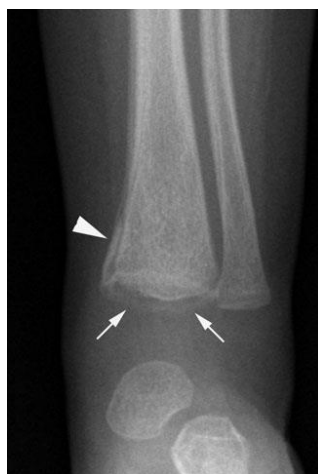


Figura 35. Radiografia antero-posterior do tornozelo em uma criança submetida a MT que evidencia uma fratura em asa de cesto (setas) da tíbia distal. (20)

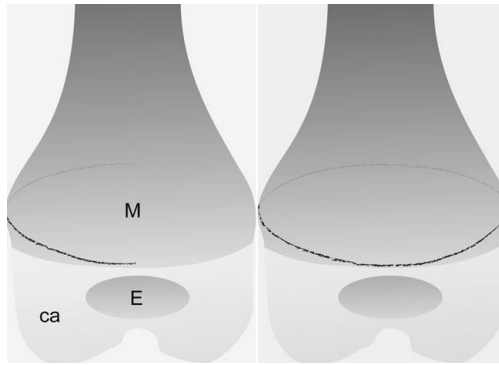


Figura 36. Diagrama de uma lesão metafisária clássica. Fratura de canto incompleta (à esquerda) e uma fratura em asa de cesto completa (à direita). M = metáfise; E = porção óssea da epífise; ca = porção cartilaginosa da epífise. A linha preta corresponde à linha de fratura. (20)

5.1.3. Fraturas complexas do crânio

As fraturas do crânio são relativamente comuns nos ferimentos não acidentais e acidentais, resultando de trauma direto. Fraturas bilaterais, fraturas que envolvem mais de um osso craniano, fraturas evidenciando uma configuração complexa, que cruzam linhas de sutura, profundas, extensas em crescimento e fraturas associadas a lesões intracranianas subjacentes sugerem MT. (20)



Figura 37. Radiografia do crânio ântero-posterior e perfil, com evidência de fraturas complexas compatíveis com MT. São bilaterais e cruzam suturas. (20)

Fraturas do esterno, das omoplatas e processos espinhosos também são altamente específicas de MT, mas raramente são encontrados na prática. Nas radiografias, OI não tem características patognomônicas, mas algumas delas podem ser sugestivas do diagnóstico.

OI deve ser suspeita em todas as crianças que apresentam fragilidade óssea excessiva, incluindo fraturas que ocorrem com pouco ou nenhum trauma. O diagnóstico é tipicamente feito com base na história pessoal e familiar, exame físico, radiografia e, em alguns casos, as investigações complementares, como a densitometria óssea, testes bioquímicos ou sequenciação baseada em ADN.

6. Tratamento

Tratando-se de uma condição genética, a OI ainda não tem cura. Durante longos anos, a correção cirúrgica das deformidades, a fisioterapia, e o uso de dispositivos de apoio à mobilidade como, cadeiras de rodas, foram o principal meio de tratamento. Atualmente, como consequência de uma melhor compreensão dos mecanismos moleculares, os tratamentos médicos com vista a aumentar a massa e força óssea estão a ganhar popularidade e a cirurgia é reservada para a melhoria funcional. (6)

A variabilidade clínica e funcional desta entidade requer uma abordagem abrangente por uma equipa multidisciplinar, onde devem constar ortopedistas, fisioterapeutas, endocrinologistas, pediatras entre outros. O tratamento depende da sua gravidade e da idade do doente. Tem como objetivos, reduzir a incidência de fraturas, prevenir as deformidades dos ossos longos e a escoliose, minimizar a dor crónica e maximizar a mobilidade e outras capacidades funcionais adotando estratégias que otimizem a sua independência e facilitem a sua integração social, mais do que a melhoria exclusiva dos défices musculares e /ou articulares. (7)

O tratamento assenta em três pilares fundamentais: a terapêutica médica, com a utilização dos bifosfonatos; a cirurgia ortopédica, com a colocação de cavilhas endomedulares em caso de fratura; e a reabilitação.

6.1 Tratamento Médico

6.1.1 BIFOSFONATOS

Os bisfosfonatos são os únicos fármacos especificamente autorizados para o tratamento da OI. O mais utilizado desta classe é o pamidronato. (36-38)

Os bisfosfonatos são análogos do pirofosfato inorgânico e atuam por ligação à hidroxiapatite na matriz óssea, inibindo assim a dissolução dos cristais. Estes impedem a viabilidade, a mobilização e a fixação dos osteoclastos à matriz óssea. São amplamente utilizados no tratamento da osteoporose, reduzem o risco de fraturas em mulheres pós-menopausa e em pacientes com uso crónico de glicocorticóides. (39)

Os relatos sobre o tratamento com bisfosfonatos nas crianças com OI são encorajadores, com a diminuição da frequência de fraturas de até 100% em estudos observacionais. (36, 39-41)

Os efeitos a longo prazo sobre a escoliose e invaginação basilar não são claros. O esquema da dose ideal, do intervalo de dosagem, duração do tratamento, e o perfil de eficácia e segurança a longo prazo destas drogas têm, ainda, de ser estabelecidos (42)

Pamidronato

O Pamidronato é administrado pela via intravenosa, em ciclos de 3 dias consecutivos com intervalos de 2 a 4 meses, as doses variam a partir de 0,5 mg / kg / dia a 1 mg / kg / dia, dependendo da idade, correspondendo a uma dose anual de 9 mg / kg. A dose mínima eficaz deve ser utilizada cuidadosamente com uma monitorização da geometria vertebral, fraturas dos ossos longos e densidade mineral óssea antes de iniciar um novo ciclo de tratamento. (39)

Administração cíclica de pamidronato reduz a incidência de fratura e aumenta a densidade mineral óssea, reduzindo a dor e aumentando os níveis de energia, habilidades funcionais e mobilidade.(43) Não tem efeitos negativos sobre a consolidação de fraturas ou taxa de crescimento, mesmo quando usado em crianças mais pequenas. Pode ser utilizada para aliviar a dor em casos graves.(39, 41)

Num estudo retrospectivo com vista a determinar a segurança e eficácia da terapia com pamidronato em 18 crianças com OI, com 12 meses de idade em média, Kusumi et al descobriram que o score Z lombar melhorou, passando de -3,63 no início do estudo para -1,53 em 1 ano e 0,79 no final do estudo, ao passo que a taxa de fraturas melhorou de 0,32 fraturas / mês, por doente, antes do tratamento para 0,03 fraturas / mês após o tratamento. (44)

Hald et al conduziram uma metanálise, e contrariamente, mostraram que a proporção de doentes em tratamento com bifosfonatos que sofreram uma fratura não foi significativamente reduzida e que os efeitos de bisfosfonatos na prevenção das fraturas na OI não são conclusivos. (45)

Foi realizado um estudo retrospectivo, em 2013, com base nos dados dos processos dos doentes com OI incluídos no protocolo de tratamento com pamidronato no Hospital Dona Estefânia. De 21 doentes, 61,9% eram do sexo masculino e 11 tinham registado o diagnóstico do tipo de OI (cinco do tipo I, três tipo III, três tipo IV). A idade média de diagnóstico foi de 20,6 meses, verificando-se dois picos diagnósticos: no primeiro mês - 37%, e aos 24 meses - 26%. Em média os doentes apresentaram 0,62 fraturas/doente/ano, 17,4% das quais no período perinatal e 62% antes dos três anos de idade. A maioria das fraturas ocorreu nos membros inferiores (55,6%). Todos os doentes realizaram tratamento médico, com início em média aos 4,3 anos. Na amostra com seguimento (n=14) verificou-se diminuição no número de fraturas após o início do tratamento com pamidronato (de 0,76 para 0,35 fraturas/doente/ano). (7)

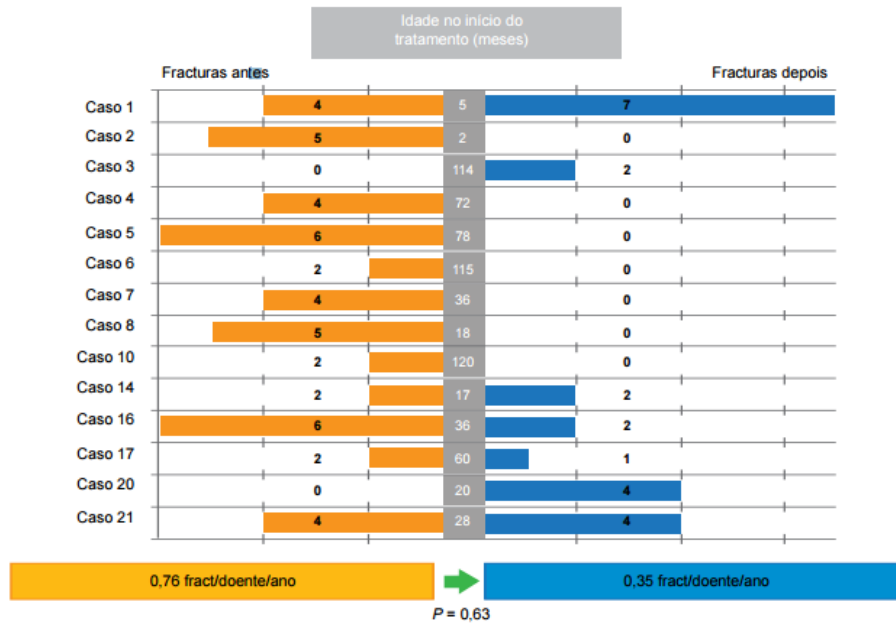


Figura 1 - Evolução pré e pós-terapêutica médica com Pamidronato.

Figura 38. Fraturas/ano antes e depois do tratamento com pamidronato em 21 crianças. (7)

Em Portugal, gerimo-nos pelo Shriners Hospital de Montreal, considerado um Centro de referência para a OI. Estipula a administração de uma série de três infusões de pamidronato por ano, isto é, uma de quatro em quatro meses. A infusão é feita durante três dias. No caso de crianças pequenas, o tratamento é repetido mais frequentemente, a cada seis semanas, para potencializar os efeitos do fármaco num período da vida em que mudanças ocorrem muito rapidamente. (5)

Foram observados efeitos no sistema endócrino e metabólico, a curto prazo, em 165 crianças (idades entre as 2 semanas e os 17,9 anos), submetidas à terapia cíclica de pamidronato intravenoso:(46)

- Redução do cálcio sérico, de curta duração, durante as três infusões diárias sequenciais (sem ser necessária a suplementação)
- Aumento dos níveis da hormona paratiroideia (PTH);
- Aumento dos níveis da 1,25-dihidroxitaminaD;
- Diminuição da excreção urinária dos produtos de degradação do colagénio tipo I (N-telopéptido de colagénio tipo I, ou NTX), um marcador de remodelação óssea.

A longo prazo, 4 anos de terapia em 40 doentes, não houve alterações significativas das concentrações de cálcio sérico, em relação ao seu estado prévio. (46) Os níveis médios de PTH elevaram-se em 30%, mas posteriormente, mantiveram-se estáveis. A excreção de NTX ajustado para creatinina urinária diminuiu rapidamente durante o primeiro ano e depois mais lentamente. Após quatro anos de tratamento com bifosfonatos, o NTX urinário foi mais baixo que o valor da linha de base em 63% e foi menor do que em crianças saudáveis, indicando uma redução sustentada da taxa de remodelação óssea, que está aumentada nas crianças com OI.

Uma associação similar entre a terapia com pamidronato e a diminuição da remodelação óssea foi encontrada noutro estudo de 29 crianças (com menos de 2 anos de idade) com tipos OI tipo I, III, e IV recebendo ciclos de pamidronato durante 3 anos. (47) O tratamento foi associado a uma melhoria na resistência óssea e na função motora. No entanto, a taxa média de formação óssea por unidade de área de osso nas crianças tratadas com OI severa foi de 17% comparativamente com as que não foram tratadas, e 25% com os controlos sem doença.

Não parece haver efeitos adversos a curto prazo sobre a qualidade óssea ou a consolidação das fraturas, apesar da redução significativa da taxa de remodelação óssea com o tratamento com bifosfonatos. (48) A biópsia do osso ilíaco em 45 pacientes tratados com pamidronato revelou que a formação e mineralização óssea foram não prejudicadas. (49) A supressão crónica da remodelação óssea em crianças com OI não parece estar associada a quaisquer efeitos prejudiciais na taxa de crescimento linear. (43, 50, 51) No entanto, parece que a maior parte do benefício da terapêutica com pamidronato ocorre durante os primeiros dois a quatro anos de terapia. (52) No entanto, é prudente reservar o seu uso para pacientes cujos benefícios clínicos sejam suscetíveis de compensar os riscos a longo prazo, ou seja, pacientes com deformidades dos ossos longos, fraturas vertebrais por compressão, e ≥ 3 fraturas por ano, uma vez que os efeitos a longo prazo do pamidronato são desconhecidos. (47, 53-55)

Ácido Zoledrónico IV

A segurança e eficácia da terapia com o zolidronato foi avaliada num estudo com 17 pacientes com OI tipo I, com idades entre 1,5 -16,8 anos, durante três anos. A densidade mineral óssea aumentou após dois anos de tratamento. Dois pacientes desenvolveram hipocalcémia sintomática. Embora a incidência de fraturas nos dois anos anteriores ao tratamento tenha sido maior do que durante o primeiro ano de tratamento (6,5 versus 4 fraturas / ano), é difícil concluir se diminuiu, devido à curta duração de acompanhamento e pequeno número de fraturas.(39)

Num conjunto de 10 pacientes com fenótipo grave, o zolidronato (0,025 mg / kg) foi infundido a cada 3 meses durante dois anos. O tratamento foi bem tolerado, com apenas um breve episódio único de hipocalcemia e sem mais efeitos adversos. Observou-se um aumento da densidade óssea, mas a incidência de fraturas, dor óssea, taxa de reabsorção, morfometria vertebral ainda estão sendo avaliados. (39, 41)

Alendronato Oral

O efeito do alendronato oral diário (5 mg ou 10 mg com base no peso corporal: abaixo ou acima de 40 kg, respectivamente) foi estudado em 139 crianças, de 4 a 18 anos, com OI grave num estudo randomizado. Após dois anos de tratamento, o alendronato produziu um aumento significativo na DMO da coluna lombar em comparação com o placebo (51% versus 12 %). No entanto, não houve diferença significativa entre grupos em relação à velocidade de crescimento, à incidência de fraturas, dor óssea, ou escalas de incapacidade pediátrica. A longo prazo são necessários dados como biópsias ósseas, incidência de fraturas e consolidação das mesmas, para avaliar plenamente a sua segurança e eficácia do alendronato em crianças com OI. (58)

Neridronato Intravenosa

Os efeitos do tratamento com neridronato intravenoso foram avaliados num estudo cujas 64 crianças pré-púberes (6 a 11 anos) com OI foram aleatoriamente designados para tratamento com neridronato (2 mg / kg por via intravenosa a cada três meses) e outras sem tratamento, durante um ano, após o qual todos os pacientes foram tratados com neridronato. No final do primeiro ano, os pacientes no grupo de tratamento tiveram um maior aumento na DMO da anca e coluna (18 a 25% versus 3 a 6%), e menos fraturas em comparação com o grupo controle. O neridronato foi bem tolerado neste estudo. (59)

Foi verificada a eficácia do neridronato em 10 lactentes com OI tipo III. A terapia começou logo após o diagnóstico (aproximadamente um mês de vida) ou aos seis meses de idade. Estes foram comparados com grupos de controlos ajustados por idade, sexo, e gravidade clínica. Durante os primeiros seis meses, as crianças que receberam o neridronato melhoraram o seu crescimento em peso e altura, e ocorreram menos fraturas comparativamente com aqueles que esperaram por iniciar a terapia aos 6 meses ou mesmo controlos. Durante o segundo semestre, crianças em ambos os grupos de tratamento tiveram menos fraturas do que os controlos. (60)

Olpadronato Oral

Resultados semelhantes aos do pamidronato foram relatados com olpadronato oral em três crianças com OI grave. (61) Num estudo com 34 crianças com OI, aleatoriamente distribuídas para tratamento com olpadronato (10 mg / m²) ou placebo, durante dois anos, foi associado um risco reduzido de fraturas. (62) Não houve efeito algum sobre a altura vertebral, função das crianças, ou marcadores de remodelação óssea.

Tiludronato

O Tiludronato é um bisfosfonato contendo enxofre de potência intermédia entre o etidronato e os mais recentes bifosfonatos que contêm nitrogênio. Nenhum alimento, indometacina, ou cálcio deverá ser ingerido nas 2 horas antes e 2 horas após a administração. A avaliação deve ser feita 3 meses após o tratamento. (6)

Avaliação e Monitorização Pré-tratamento

Não existe guidelines nem protocolos para avaliação e acompanhamento pré-tratamento quando se utilizam bisfosfonatos em crianças com OI. O tratamento é individualizado com base em fatores como, idade do paciente, severidade da doença e resposta ao tratamento anterior. A ingestão de cálcio e a vitamina D são baseadas na dose diária recomendada para a idade da criança (700-1.300 mg / dia de cálcio e 400 a 600 unidades para a vitamina D). Se a dieta for inadequada a criança deve ser suplementada antes do tratamento com bifosfonatos. Índices da homeostasia do cálcio (por exemplo, níveis de cálcio, fósforo, PTH) e função renal devem ser avaliados antes do início do tratamento e seguido a cada 6 a 12 meses. (39)

Terapia Intravenosa Vs. Terapia Oral

Não existem dados comparando diretamente tratamento com bifosfonatos por via intravenosa e oral em crianças com OI. Em um pequeno estudo, randomizado comparando alendronato oral com pamidronato intravenoso em crianças com OI, a DMO aumentou de forma semelhante em ambos os grupos. (63) No entanto, muitos médicos acreditam que o pamidronato intravenoso é mais eficaz no tratamento da dor óssea e, possivelmente, tem um efeito maior sobre a redução do risco de fratura do que a terapia oral (54).

Os efeitos adversos

- Os efeitos adversos da terapia com pamidronato incluem:
 - Uma síndrome gripal (febre, mialgias, mal-estar, erupção cutânea, vômitos) após a primeira perfusão (39, 43, 50). Reflete a aguda libertação de citocinas. Vê-se após a primeira dose e é improvável de ocorrer com doses subsequentes. Esta síndrome gripal também foi observado após a primeira dose de ibandronato oral na dosagem mensal.
 - Ganho de peso podendo interferir com a reabilitação. (51)
 - Uveíte. Este efeito adverso resolve-se com a descontinuação do medicamento. (53)
 - Dificuldade respiratória em crianças menores de dois anos. (47)
- Eventos adversos músculo-esqueléticos estão associados ao uso de bifosfonatos em adultos. O mais grave é a osteonecrose da mandíbula (ONM), que está principalmente associado ao uso de bifosfonatos por via intravenosa em pacientes oncológicos vulneráveis, com história de radioterapia ou quimioterapia à cabeça e pescoço. (64, 65) Foram relatados, ainda, casos de osteonecrose em pacientes submetidos a bifosfonatos orais por osteoporose. Portanto, é importante documentar a boa saúde oral antes de começar tratamento. (66, 67) Um estudo de revisão de prontuários de 15 crianças, dos 2-16 anos, com OI que receberam bisfosfonatos quer antes, quer durante as extrações dentárias (um total de 60 extrações) não identificou qualquer evidência de ONM. (68) O tempo de cicatrização foi normal e não foram documentadas complicações. Mais estudos são necessários para avaliar o risco deste evento, raro, em crianças com OI.
- Há relatos de fraturas atípicas, particularmente na área subtrocantérica do fêmur, após o uso de bifosfonatos a longo prazo. (69, 70) Nem a ONM nem as fraturas atípicas foram relatados em crianças com OI tratados com bisfosfonatos, a patogênese dessas condições não foi claramente estabelecida. No entanto, estes eventos adversos devem ser mantidos em mente ao prescrever.(39)
- Foi referida, ainda, uma síndrome músculo-esquelética (dores ósseas, musculares, articulares). É vista no início do tratamento, é tolerada, e desaparece com o tempo. Em outros pacientes pode levar à suspensão do tratamento. (71, 72)

6.1.2. HORMONA DE CRESCIMENTO

A hormona do crescimento (GH) é conhecida por agir sobre a placa de crescimento e também estimular a função dos osteoblastos, possivelmente através de fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) e da proteína de ligação de IGF-3 (IGFBP-3). A hormona do crescimento pode ser benéfica em pacientes com um defeito quantitativo colagénio, mas o seu papel não tem sido claramente definido. (6)

Num único estudo, 30 crianças pré-púberes com a Oi (tipos I, III, e IV) a densidade mineral óssea (DMO) e velocidade de crescimento foi significativamente maior no grupo que recebeu GH em comparação com o grupo de controlo, embora nenhuma diferença tenha sido observada na taxa de risco de fratura. O aumento na idade óssea foi similar em ambos os grupos. (73)

6.1.3. TERIPARATIDE

Teriparatide é uma forma humana recombinante da hormona da paratireoide que aumenta o número e atividade dos osteoblastos. Foi aprovada a sua utilização pelos EUA, Food and Drug Administration (FDA) no tratamento da osteoporose mas, devido ao potencial risco de indução de osteossarcoma, não foi aprovada em crianças e adolescentes. (6)

6.1.4. INIBIDOR DO RANKL

Um estudo demonstrou que a inibição do recetor ativador do fator nuclear RANKL melhora a densidade e algumas propriedades geométricas e biomecânicas do osso mas, não diminui a incidência de fraturas quando comparado com placebo. (74)

6.1.5. TERAPIA CELULAR

O transplante de medula óssea tem sido defendido como futura potencial modalidade terapêutica.

A medula óssea contém células hematopoiéticas estaminais e células-tronco mesenquimais, sendo estas últimas os precursores dos osteoblastos. Tais terapias com células geralmente resultam em mosaicismosomático, onde osteoblastos normais e anormais coexistem no mesmo corpo. Infelizmente, uma proporção maior de células normais enxertadas é necessária para atingir o nível de osteoblastos normais. Além disso, o uso de agentes imunossupressores para evitar a rejeição do enxerto pode danificar o osso.

Um estudo piloto sobre o transplante de células hematopoiéticas foi realizada em cinco crianças com OI. (75) Três crianças tiveram sucesso no enxerto, observaram-se melhorias na velocidade de crescimento e redução das fraturas.

Abordagens futuras incluem o enxerto autólogo de osteoblastos geneticamente modificados, em que o gene mutado do colagénio é inativado. Estas terapias estão longe da realidade clínica. Mais investigação é necessária. (76, 77)

6.1.6. TERAPIA GENÉTICA

O objetivo desta terapia é suprimir ou silenciar o alelo mutado do colagénio do tipo I e não interferir com a expressão do alelo normal. (78) Assim, uma forma grave de OI poderia ser transformada numa forma leve da doença. Pequenas moléculas com sequências complementares são usados para ligar e sequestrar o RNm alvo, evitando assim a tradução do precursor de colagénio com defeito.

6.2. Tratamento Cirúrgico

As deformidades ósseas e as fraturas recorrentes são normalmente tratadas com estabilização intramedular com ou sem osteotomias corretivas. Em crianças com formas graves de OI (por exemplo, tipo III), o encavilhamento das extremidades inferiores é realizado para corrigir deformidades e fornecer proteção. Osteotomias devem ser simples, de preferência únicas, e realizadas sob visão direta com o máximo cuidado no manuseio dos tecidos. Como o osso é mole na OI, as cavilhas extensíveis de Sheffield ou Bailey-Dubow, cavilhas de Rush, e fios de Kirschner (fios-k), são usados em vez de pregos sólidos, placas e parafusos. Esses últimos estão associados à má fixação e ao aumento do risco de fratura acima e abaixo do dispositivo. A colocação de cavilhas é de uso particular no fêmur, sendo menos utilizadas na tíbia, úmero e antebraço. As fraturas curam normalmente em cerca de 85% dos pacientes com OI. (6, 79, 80)

Antes do aparecimento dos bifosfonatos, as cavilhas extensíveis eram preferidas às não extensíveis, com o intuito de evitar o arqueamento do osso e o crescimento deste para além da extremidade da cavilha. As Bailey-Dubow foram caracterizadas por uma alta incidência de falhas mecânicas, em conformidade, as cavilhas de Sheffield e as Fassier-Duval são as mais usadas. Esta última tem a vantagem de ser inserida através do grande trocânter, evitando assim a necessidade de uma artrotomia do joelho na cirurgia. (6)

Com a diminuição da fragilidade óssea devida aos bisfosfonatos, o futuro das cavilhas extensíveis não é claro. Nos ossos longos, como a tíbias e radio, as não extensíveis como a cavilha de Rush e os fios-k são os mais frequentemente utilizados. As complicações da colocação das cavilhas incluem quebra, deformidades rotacionais e migração. As extensíveis e não extensíveis estão associados a complicações semelhantes. No entanto, a taxa de repetição de intervenções cirúrgicas é inferior com as extensíveis.

Nas deformidades da coluna a ortótese não é eficaz no tratamento da escoliose e da cifose, pois a caixa torácica é demasiado frágil. A cirurgia só é indicada quando a qualidade óssea é aceitável e trata-se de uma escoliose progressiva com curvatura de mais de 45 °, se OI é leve, ou mais de 30-35 ° se OI é grave. Posteriormente é feita uma artrodese da coluna. O pré-tratamento com pamidronato parece melhorar o resultado cirúrgico. (6)

Em caso de anestesia, precauções devem ser tomadas durante a intubação pela possível fragilidade cervical, e o paciente deve ser cuidadosamente monitorizados pela associação com hipertermia durante a cirurgia. (2, 80, 81)

Opções não cirúrgicas consistem em intervenções como ortóteses e talas. (2, 80)

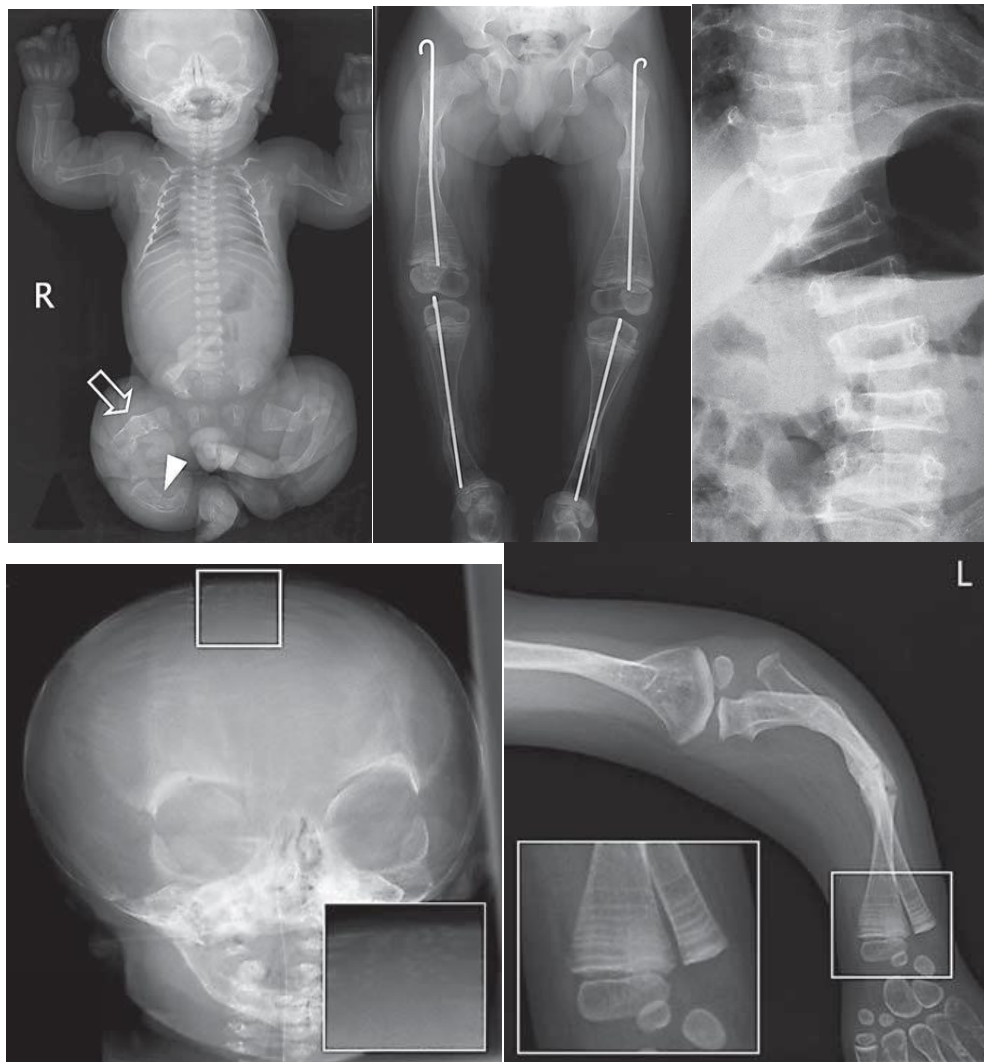


Figura 39. Radiografias de um paciente com OI tipo III.

A - O crânio mostra uma mineralização normal. A coluna vertebral mostra o desenvolvimento normal e sem fraturas. As costelas são delgadas, sem fraturas. Não são visíveis fraturas dos úmeros, rádios e cúbitos. Múltiplas fraturas de fêmur com perda de modelagem (seta) podem ser observados em combinação com fratura e arqueamento de tibia direita (seta). B - Com 5 anos de idade, as radiografias dos membros inferiores mostram osteopenia e fraturas múltiplas para que a intervenção cirúrgica, utilizando cavilhas intramedulares, tenha sido realizada. Nenhuma epífise em *popcorn* é observada. Várias linhas de aceleração do crescimento são visíveis devido ao tratamento bifosfonatos intravenoso e suplementação de cálcio (seta). C - Radiografia antero-posterior da coluna vertebral mostra platisspondilia e escoliose. D- Ossos wormianos e crânio largo. E - Radiografia do braço esquerdo mostra epífises normais, com uma ampla metáfise do úmero distal. Nota fraturas diafisárias do rádio e ulna. Luxação da cabeça do rádio é observado. (2)



Figura 40. Doente com OI tipo IV. A, B - Escleróticas brancas, extremidades superiores musculares, cadeira de rodas. C- Radiografia do abdómen mostra uma fratura de compressão de T10 (entre as setas). D, E - Radiografias das extremidades inferiores mostram a densidade óssea reduzida e eixos tibiais finos com ambas as fíbulas muito finas e tortuosas. Cavilhas intramedulares estão em posição. (2)

6.3. Tratamento da Invaginação Basilar

A invaginação basilar pode resultar em sinais neurológicos e depressão respiratória, causados por compressão direta do tronco cerebral, da cervical superior e nervos cranianos. É tratada geralmente por neurocirurgiões e cirurgiões ortopédicos com descompressão e estabilização da junção crânio-cervical. (2, 6, 39)

6.4. Tratamento da Perda Auditiva

A perda auditiva ocorre frequentemente em adultos com OI. Inicialmente trata-se de um defeito na condução, mas como a perda auditiva progride, emerge uma componente neurossensorial significativa. A vigilância auditiva é aconselhada após a adolescência a cada 3-5 anos. Inicialmente, os aparelhos auditivos serão suficientes, mas à medida que a perda progride, a estapedectomia pode ser considerada devido aos bons resultados que tem demonstrado. No entanto, a restauração da audição a longo prazo pode ser insatisfatória devido à fragilidade das estruturas do ouvido médio ossicular. O implante coclear tem sido considerado devido à perda auditiva neurossensorial, mas os dados são muito limitados para tirar conclusões sobre a sua eficácia. (2, 82)

6.5. Tratamento Odontológico

Em doentes com dentinogénese imperfeita ocorrem fraturas e desgaste excessivo dos dentes por serem muito frágeis (fig. 9). Pode ser tratada com a colocação de capas com polímeros rígidos, a fim de evitar infeções e deformidades faciais devido à perda dos dentes e/ou má oclusão. (2, 80)



Figura 41. DI num doente com OI tipo III. (2)

6.6. Gravidez

As mulheres grávidas com OI que têm deformidades esqueléticas significativas e baixa estatura devem ser monitorizadas em centros de atendimento pré-natal de alto risco, não só por razões maternas, mas também devido ao risco do feto ser afetado por OI. Em um grande estudo retrospectivo de 167 gestações em que uma criança foi afetada com OI, houve uma taxa anormalmente alta de apresentação pélvica a termo (37%). Parto por cesariana não diminuiu as taxas de fratura no nascimento de crianças com OI tipos I, III e IV, nem prolongou a sobrevivência dos OI tipo II. O diagnóstico pré-natal não influenciou o tipo de parto. As cesarianas continuam a ser feitas por indicações usuais da obstetrícia. (2, 83)

6.7. Dieta e Atividade Física

Avaliação nutricional e intervenção são fundamentais para garantir a ingestão adequada de cálcio, fósforo e vitamina D. A ingestão calórica é importante, particularmente em adolescentes e adultos com formas graves de OI. (6)

A fisioterapia sob a forma de programas de reabilitação integral deve ser direcionada para a melhoria da mobilidade articular e desenvolvimento da força muscular. A fisioterapia tornou-se mais eficaz na era pós bisfosfonatos devida à diminuição da fragilidade óssea e melhoria do prognóstico. As estratégias são dependentes da idade e são destinadas a promover o desenvolvimento motor amplo e maximizar a independência funcional. (6)

6.8. Reabilitação

Um programa intensivo de reabilitação é necessária especialmente em tipos OI III e IV, com a intervenção precoce, como o posicionamento correto da criança e apoio de cabeça adequado, fortalecimento muscular (isotônico) e condicionamento aeróbico. (2, 80)

6.9. Aspectos Psicossociais

Os aspectos psicossociais da OI são outro componente importante dos cuidados a longo prazo. A medida em que os indivíduos com OI se sentem estigmatizados por serem fisicamente diferente depende da gravidade da doença, história natural, e o grau em que isso afeta a aparência física e a socialização. Os pais podem ter sido suspeitos de maus tratos, quando o diagnóstico é tardio, o que leva a sentimentos de culpa, frustração e ansiedade. (84)

Equilibrar o risco de fratura com o desempenho das atividades rotineiras, tais como ir à escola, pode ser difícil. Desportos de contato devem ser evitados e outras atividades dependendo da gravidade da condição. A adolescência pode ser algo particularmente problemático, quando a preocupação com a aparência, o desenvolvimento sexual e a aceitação pelos pares são fundamentais. Durante a idade adulta, os problemas relacionados com a imobilidade, dependência social e financeira tornam-se mais proeminentes.(39, 84)

Existem grupos de apoio a doentes com OI e suas famílias, como a *Osteogenesis Imperfecta Foundation*, a Organização Nacional para as Doenças Raras e a Associação Portuguesa de Osteogénese Imperfeita. Nestes grupos há a possibilidade dos doentes e respetivas famílias trocarem experiências com pessoas com a mesma patologia.(5, 39)

6.10. Cuidados Primários

Deve ser dada especial atenção aos seguintes aspetos, além dos cuidados primários de rotina e imunizações: (39, 85)

- Crescimento e perímetro cefálico.
- Audição
- Visão (a cada dois ou três anos)
- Avaliação do desenvolvimento, com encaminhamento para a fisioterapia e terapia ocupacional, se necessário.
- Vacinação pneumocócica contra a gripe deve ser considerada se não houver contra-indicações.
- Referenciação para tratamento da dentinogénese imperfeita.
- Ajuda com a transição da pré-escola para a escola.

6.11. Monitorização das Complicações

Os doentes com OI devem ser submetidos a uma vigilância regular para potenciais complicações, de modo que a intervenção apropriada seja iniciada o mais cedo possível. Sugerem-se testes como: audiometria; DMO; Espirometria; Eletrocardiograma Ecocardiograma e Exame Neurológico.

7. Prognóstico

O prognóstico é bastante variável, dependendo do tipo de OI, do grau de severidade e do acompanhamento terapêutico. Os doentes com OI leve, tipo I, sofrem tipicamente algumas fraturas na infância mas não apresentam grandes deformidades dos ossos possuindo uma expectativa de vida normal. O tipo II, tratando-se da forma mais severa e letal, tem o pior prognóstico de todos, geralmente morrem nos primeiros 2 meses de vida. Nos tipos de OI moderada a grave a esperança de vida encontra-se diminuída podendo estar relacionada com a imobilidade, deformidades torácicas e subseqüentes complicações como diminuição da função pulmonar. (39, 86)

O tratamento requer uma abordagem com uma equipa coordenada, multidisciplinar, consistindo em fisioterapias, intervenções cirúrgicas, medicamentos e, em alguns casos, terapias experimentais. Deve ser aconselhado aos pais dos doentes de OI um aconselhamento genético.

Conclusão

Tratando-se de uma patologia rara, por vezes, subdiagnosticada e mal classificada torna-se difícil o seu estudo e compreensão na integral. Apesar dos vários estudos efetuados ao longo dos anos e de toda a informação disponível, não está completamente esclarecida a fisiopatologia da doença, vários estudos genéticos e moleculares continuam a ser feitos em busca de respostas, tal como um tratamento eficaz e definitivo visto estarmos a passar por uma era volte-face em relação aos bifosfonatos.

Atualmente seguimo-nos pelo Shriners Hospital de Montreal um dos centros mais conceituados e com maior visibilidade no que diz respeito ao acompanhamento dos doentes com Osteogénese Imperfeita. Contudo, procuramos que o doente seja sempre abordado de forma multidisciplinar, o objetivo é melhorar a capacidade funcional do doente, adotando estratégias que otimizem a sua independência e facilitem a sua integração social.

As perspetivas futuras baseiam-se no campo da investigação de novas terapêuticas, mais inovadoras como o transplante de células hematopoiéticas e terapias direcionadas para os genes mutados. Mais estudos serão desta forma necessários.

Referências Bibliográficas

1. Kim CA, Gonzalez C. Osteogenese imperfeita: revisao. *Pediatria (São Paulo)*. 1993;15(1):8-21.
2. Van Dijk FS, Cobben JM, Kariminejad A, Maugeri A, Nikkels PG, van Rijn RR, et al. Osteogenesis imperfecta: a review with clinical examples. *Molecular syndromology*. 2011;2(1):1.
3. Lowenstein EJ. Osteogenesis imperfecta in a 3,000-year-old mummy. *Child's Nervous System*. 2009;25(5):515-6.
4. Beary J, Chines AA. Osteogenesis imperfecta: Clinical features and diagnosis. UpToDate. [updated: 2013 August 12; cited 2014 October 25] Available from: URL: <http://www.uptodate.com/contents/osteogenesisimperfecta-clinical-features-anddiagnosis>. 2012.
5. Associação Portuguesa de Osteogénese Imperfeita. Incidência [citado 2015 Janeiro 14]. Available from: <http://www.freewebs.com/aposteogeneseimperfeita/incidencia.htm>.
6. Ramachandran M. Osteogenesis Imperfecta [Updated: 2014 November 24; cited 2015 March 21]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1256726-overview#showall>.
7. Escobar C, Malveiro D, Salgado A, Santos MI, Capagnolo J, Neves M. Osteogénese imperfeita: experiência do Serviço de Ortopedia do Hospital Dona Estefânia. 2013.
8. Rush ET. Genetics of Osteogenesis Imperfecta, Pathophysiology [updated 2014 Oct 3; cited 2014 October 5]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/947588-overview>.
9. Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, Marini JC. New perspectives on osteogenesis imperfecta. *Nature reviews Endocrinology*. 2011;7(9):540-57.
10. Rush ET. Genetics of Osteogenesis Imperfecta, Background [Updated 2014 Oct 3; cited 2014 January 21]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/947588-overview>.
11. Ben Amor IM, Glorieux FH, Rauch F. Genotype-phenotype correlations in autosomal dominant osteogenesis imperfecta. *Journal of osteoporosis*. 2011;2011:540178.

12. Valadares ER, Carneiro TB, Santos PM, Oliveira AC, Zabel B. What is new in genetics and osteogenesis imperfecta classification? *Jornal de pediatria*. 2014;90(6):536-41.
13. Van Dijk F, Sillence D. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2014;164(6):1470-81.
14. Aglan MS, Hosny L, El-Houssini R, Abdelhadi S, Salem F, Elbanna RA, et al. A scoring system for the assessment of clinical severity in osteogenesis imperfecta. *Journal of children's orthopaedics*. 2012;6(1):29-35.
15. Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Lachman R, LeMerrer M, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *American journal of medical genetics Part A*. 2011;155a(5):943-68.
16. Kenneth Jones. *Smith's Recognizable Patterns of Humans Malformation*.
17. Vetter U, Maierhofer B, Muller M, Lang D, Teller WM, Brenner R, et al. Osteogenesis imperfecta in childhood: cardiac and renal manifestations. *European journal of pediatrics*. 1989;149(3):184-7.
18. Hortop J, Tsipouras P, Hanley JA, Maron BJ, Shapiro JR. Cardiovascular involvement in osteogenesis imperfecta. *Circulation*. 1986;73(1):54-61.
19. Glanc P, Chitayat D. Prenatal diagnosis of the lethal skeletal dysplasias [updated 2014 March 18; cited 2014 November 11]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/prenatal-diagnosis-of-the-lethal-skeletal-dysplasias?source=search_result&search=Prenatal+diagnosis+of+the+lethal+skeletal+dysplasias&selectedTitle=1-150.
20. Renaud A, Aucourt J, Weill J, Bigot J, Dieux A, Devisme L, et al. Radiographic features of osteogenesis imperfecta. *Insights into imaging*. 2013;4(4):417-29.
21. Schramm T, Gloning KP, Minderer S, Daumer-Haas C, Hortnagel K, Nerlich A, et al. Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2009;34(2):160-70.
22. Vimercati A, Panzarino M, Totaro I, Chincoli A, Selvaggi L. Increased nuchal translucency and short femur length as possible early signs of osteogenesis imperfecta type III. *Journal of prenatal medicine*. 2013;7(1):5-8.

23. Ulla M, Aiello H, Cobos MP, Orioli I, Garcia-Monaco R, Etchegaray A, et al. Prenatal diagnosis of skeletal dysplasias: contribution of three-dimensional computed tomography. *Fetal diagnosis and therapy*. 2011;29(3):238-47.
24. Hatz D, Esposito PW, Schroeder B, Burke B, Lutz R, Hasley BP. The incidence of spondylolysis and spondylolisthesis in children with osteogenesis imperfecta. *Journal of pediatric orthopedics*. 2011;31(6):655-60.
25. Ivo R, Fuerderer S, Eysel P. Spondylolisthesis caused by extreme pedicle elongation in osteogenesis imperfecta. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*. 2007;16(10):1636-40.
26. Zions LE, Moon CN. Olecranon apophysis fractures in children with osteogenesis imperfecta revisited. *Journal of pediatric orthopedics*. 2002;22(6):745-50.
27. Tamborlane JW, Lin DY, Denton JR. Osteogenesis imperfecta presenting as simultaneous bilateral tibial tubercle avulsion fractures in a child: a case report. *Journal of pediatric orthopedics*. 2004;24(6):620-2.
28. Semler O, Cheung MS, Glorieux FH, Rauch F. Wormian bones in osteogenesis imperfecta: Correlation to clinical findings and genotype. *American journal of medical genetics Part A*. 2010;152a(7):1681-7.
29. Santili C, Akkari M, Waisberg G, Bastos Junior JO, Ferreira WM. [Clinical, radiographic and laboratory evaluation of patients with osteogenesis imperfecta]. *Revista da Associacao Medica Brasileira (1992)*. 2005;51(4):214-20.
30. Chines A, Petersen DJ, Schranck FW, Whyte MP. Hypercalciuria in children severely affected with osteogenesis imperfecta. *The Journal of pediatrics*. 1991;119(1 Pt 1):51-7.
31. Chines A, Boniface A, McAlister W, Whyte M. Hypercalciuria in osteogenesis imperfecta: a follow-up study to assess renal effects. *Bone*. 1995;16(3):333-9.
32. Rusinska A, Swiatkowska M, Koziolkiewicz W, Skurzynski S, Golec J, Chlebna-Sokol D. Proteomic analysis of plasma profiles in children with recurrent bone fractures. *Acta biochimica Polonica*. 2011;58(4):553-61.
33. Kocijan R, Muschitz C, Fahrleitner-Pammer A, Amrein K, Pietschmann P, Haschka J, et al. Serum sclerostin levels are decreased in adult patients with different types of osteogenesis imperfecta. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(2):E311-9.

34. Rauch F, Travers R, Parfitt AM, Glorieux FH. Static and dynamic bone histomorphometry in children with osteogenesis imperfecta. *Bone*. 2000;26(6):581-9.
35. Marlowe A, Pepin MG, Byers PH. Testing for osteogenesis imperfecta in cases of suspected non-accidental injury. *Journal of medical genetics*. 2002;39(6):382-6.
36. Salehpour S, Tavakkoli S. Cyclic pamidronate therapy in children with osteogenesis imperfecta. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 2010;23(1-2):73-80.
37. Shapiro JR, Thompson CB, Wu Y, Nunes M, Gillen C. Bone mineral density and fracture rate in response to intravenous and oral bisphosphonates in adult osteogenesis imperfecta. *Calcified tissue international*. 2010;87(2):120-9.
38. Gallego L, Junquera L, Pelaz A, Costilla S. Pathological mandibular fracture after simple molar extraction in a patient with osteogenesis imperfecta treated with alendronate. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*. 2010;15(6):e895-7.
39. Beary J, Chines AA. Osteogenesis imperfecta: Management and prognosis [updated: 2014 September 15; cited 2014 October 29] Available from: http://www.uptodate.com/contents/osteogenesis-imperfecta-management-and-prognosis?source=search_result&search=Osteogenesis+imperfecta%3A+Management+and+prognosis&selectedTitle=1-59.
40. Bishop N. Characterising and treating osteogenesis imperfecta. *Early human development*. 2010;86(11):743-6.
41. Nick Bishop, editor 14th OI Foundation Scientific Meeting. *New Treatments in Osteogenesis Imperfecta 2014*.
42. Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, Basel D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014;7:Cd005088.
43. Zacharin M, Bateman J. Pamidronate treatment of osteogenesis imperfecta-lack of correlation between clinical severity, age at onset of treatment, predicted collagen mutation and treatment response. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2002;15(2):163-74.
44. Kusumi K, Ayoob R, Bowden SA, Ingraham S, Mahan JD. Beneficial effects of intravenous pamidronate treatment in children with osteogenesis imperfecta under 24 months of age. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2014.
45. Hald JD, Evangelou E, Langdahl BL, Ralston SH. Bisphosphonates for the Prevention of Fractures in Osteogenesis Imperfecta: Meta-Analysis of Placebo-Controlled Trials. *Journal of*

bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2014.

46. 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. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(3):986-92.
47. Munns CF, Rauch F, Travers R, Glorieux FH. Effects of intravenous pamidronate treatment in infants with osteogenesis imperfecta: clinical and histomorphometric outcome. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2005;20(7):1235-43.
48. Pizones J, Plotkin H, Parra-Garcia JI, Alvarez P, Gutierrez P, Bueno A, et al. Bone healing in children with osteogenesis imperfecta treated with bisphosphonates. *Journal of pediatric orthopedics*. 2005;25(3):332-5.
49. Rauch F, Travers R, Plotkin H, Glorieux FH. The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *The Journal of clinical investigation*. 2002;110(9):1293-9.
50. Astrom E, Soderhall S. Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta. *Archives of disease in childhood*. 2002;86(5):356-64.
51. Zeitlin L, Rauch F, Plotkin H, Glorieux FH. Height and weight development during four years of therapy with cyclical intravenous pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta types I, III, and IV. *Pediatrics*. 2003;111(5 Pt 1):1030-6.
52. Rauch F, Travers R, Glorieux FH. Pamidronate in children with osteogenesis imperfecta: histomorphometric effects of long-term therapy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(2):511-6.
53. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet*. 2004;363(9418):1377-85.
54. Rauch F, Glorieux FH. Bisphosphonate treatment in osteogenesis imperfecta: which drug, for whom, for how long? *Annals of medicine*. 2005;37(4):295-302.
55. Lindsay R. Modeling the benefits of pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *The Journal of clinical investigation*. 2002;110(9):1239-41.
56. Bishop N, Harrison R, Ahmed F, Shaw N, Eastell R, Campbell M, et al. A randomized, controlled dose-ranging study of risedronate in children with moderate and severe osteogenesis imperfecta. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2010;25(1):32-40.

57. Bishop N, Adami S, Ahmed SF, Anton J, Arundel P, Burren CP, et al. Risedronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013;382(9902):1424-32.
58. Ward LM, Rauch F, Whyte MP, D'Astous J, Gates PE, Grogan D, et al. Alendronate for the treatment of pediatric osteogenesis imperfecta: a randomized placebo-controlled study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(2):355-64.
59. Gatti D, Antoniazzi F, Prizzi R, Braga V, Rossini M, Tato L, et al. Intravenous neridronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomized controlled study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2005;20(5):758-63.
60. Antoniazzi F, Zamboni G, Lauriola S, Donadi L, Adami S, Tato L. Early bisphosphonate treatment in infants with severe osteogenesis imperfecta. *The Journal of pediatrics*. 2006;149(2):174-9.
61. Landsmeer-Beker E, Massa G, Maaswinkel-Mooy P, Van de Kamp J, Papapoulos S. Treatment of osteogenesis imperfecta with the bisphosphonate olpadronate (dimethylaminohydroxypropylidene bisphosphonate). *European journal of pediatrics*. 1997;156(10):792-4.
62. Sakkers R, Kok D, Engelbert R, van Dongen A, Jansen M, Pruijs H, 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.
63. Dimeglio LA, Ford L, McClintock C, Peacock M. A comparison of oral and intravenous bisphosphonate therapy for children with osteogenesis imperfecta. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 2005;18(1):43-53.
64. Khan EA, Blake JW, Stamp LK. Ticlopidine as a safe alternative for clopidogrel-associated arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2009;36(4):855-6.
65. Silverman SL, Landesberg R. Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a critical review. *The American journal of medicine*. 2009;122(2 Suppl):S33-45.
66. Kunchur R, Goss AN. The oral health status of patients on oral bisphosphonates for osteoporosis. *Australian dental journal*. 2008;53(4):354-7; quiz 66.
67. Edwards BJ, Hellstein JW, Jacobsen PL, Kaltman S, Mariotti A, Migliorati CA, et al. Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate

therapy: an advisory statement from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *The Journal of the American Dental Association*. 2008;139(12):1674-7.

68. Schwartz S, Joseph C, Iera D, Vu DD. Bisphosphonates, osteonecrosis, osteogenesis imperfecta and dental extractions: a case series. *Journal (Canadian Dental Association)*. 2008;74(6):537-42.

69. Goh SK, Yang KY, Koh JS, Wong MK, Chua SY, Chua DT, et al. Subtrochanteric insufficiency fractures in patients on alendronate therapy: a caution. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 2007;89(3):349-53.

70. Neviaser AS, Lane JM, Lenart BA, Edobor-Osula F, Lorich DG. Low-energy femoral shaft fractures associated with alendronate use. *Journal of orthopaedic trauma*. 2008;22(5):346-50.

71. Ward L, Tricco AC, Phuong P, Cranney A, Barrowman N, Gaboury I, et al. Bisphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007(4):Cd005324.

72. Wysowski DK, Chang JT. Alendronate and risedronate: reports of severe bone, joint, and muscle pain. *Archives of internal medicine*. 2005;165(3):346-7.

73. Antoniazzi F, Monti E, Venturi G, Franceschi R, Doro F, Gatti D, et al. GH in combination with bisphosphonate treatment in osteogenesis imperfecta. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2010;163(3):479-87.

74. Bargman R, Huang A, Boskey AL, Raggio C, Pleshko N. RANKL inhibition improves bone properties in a mouse model of osteogenesis imperfecta. *Connective tissue research*. 2010;51(2):123-31.

75. Horwitz EM, Prockop DJ, Gordon PL, Koo WW, Fitzpatrick LA, Neel MD, et al. Clinical responses to bone marrow transplantation in children with severe osteogenesis imperfecta. *Blood*. 2001;97(5):1227-31.

76. Vanleene M, Saldanha Z, Cloyd KL, Jell G, Bou-Gharios G, Bassett JH, et al. Transplantation of human fetal blood stem cells in the osteogenesis imperfecta mouse leads to improvement in multiscale tissue properties. *Blood*. 2011;117(3):1053-60.

77. Illich DJ, Demir N, Stojkovic M, Scheer M, Rothamel D, Neugebauer J, et al. Concise review: induced pluripotent stem cells and lineage reprogramming: prospects for bone regeneration. *Stem cells (Dayton, Ohio)*. 2011;29(4):555-63.

78. Wang Q, Marini JC. Antisense oligodeoxynucleotides selectively suppress expression of the mutant alpha 2 (I) collagen allele in type IV osteogenesis imperfecta fibroblasts. A molecular approach to therapeutics of dominant negative disorders. *Journal of Clinical Investigation*. 1996;97(2):448.
79. Esposito P, Plotkin H. Surgical treatment of osteogenesis imperfecta: current concepts. *Current opinion in pediatrics*. 2008;20(1):52-7.
80. Monti E, Mottes M, Fraschini P, Brunelli P, Forlino A, Venturi G, et al. Current and emerging treatments for the management of osteogenesis imperfecta. *Therapeutics and clinical risk management*. 2010;6:367-81.
81. Oakley I, Reece LP. Anesthetic implications for the patient with osteogenesis imperfecta. *AANA journal*. 2010;78(1):47-53.
82. Albahasawy L, Kishore A, O'Reilly BF. Results of stapes surgery on patients with osteogenesis imperfecta. *Clinical otolaryngology and allied sciences*. 2001;26(6):473-6.
83. Cubert R, Cheng EY, Mack S, Pepin MG, Byers PH. Osteogenesis imperfecta: mode of delivery and neonatal outcome. *Obstetrics and gynecology*. 2001;97(1):66-9.
84. Cole DE. Psychosocial aspects of osteogenesis imperfecta: an update. *American journal of medical genetics*. 1993;45(2):207-11.
85. Wilson GN CWE. Osteogenesis imperfecta. In: *Preventive management of children with congenital anomalies and syndromes 2000*.
86. Singer RB, Ogston SA, Paterson CR. Mortality in various types of osteogenesis imperfecta. *Journal of insurance medicine (New York, NY)*. 2001;33(3):216-20.
87. Family TN. The inspiring life of the "Kid President". Available from: <http://www.cbsnews.com/pictures/the-inspiring-life-of-the-kid-president/8/>.
88. K-Hjorth. Actors with brittle bones disease IMDb2013 [updated 2013 April 14; 2015 March 23]. Available from: <http://www.imdb.com/list/ls055986081/>.

Anexos

Anexo 1. Celebidades com Osteogénese Imperfeita

Robby Novak



Figura 42. Robby Novak.

Nascido a 2004, em Tennessee, Robby Novak tornou-se conhecido como 'Kid President', um famoso youtuber, que espalha mensagens sobre como as pessoas podem tornar o mundo "incrível". Robby teve mais de 70 fraturas, 13 cirurgias, e tem cavilhas em ambos os membros inferiores. Ele e a sua irmã Lexi, que também sofre de OI, foram adotados pelos Novak que o lançaram no YouTube. É um menino sempre muito otimista e com muita energia. (87)

Michael J. Anderson



Figura 43. Michael J. Anderson.

Nasceu a 31 de Outubro de 1953, no Colorado, USA, e tem 1.09m de altura. Após ter terminado a faculdade, trabalhou como técnico de informática para a Martin Marietta, NASA. Nessa altura elaborou um documentário sobre si mesmo de nome, *Little Mike: A Videoportrait of Michael Anderson*, vencedor de uma medalha de prata nos International Film and Television Awards. Tornou-se um ator famoso pelos papéis de *The Man from Another Place*, que interpretou na série *Twin Peaks*, e *Samson Leonhart* na série da HBO *Carnivàle*. Existem muitos outros filmes que contaram com a sua participação como a *Cidade dos Sonhos*, *Industrial Symphony No. 1: The Dream of the Brokenhearted*, entre outros. (88)

Richard Howland



Figura 44. Richard Howland.

É um ator canadiano, com 1.37m de altura. Tornou-se popular com o papel de Trick na serie *Lost Girl* e de Harry Buttman em *Good Cop, Bad Cop*. Participou em outros filmes como *Endless Grind*, *Murdoch Mysteries*, *Four Strombones*, etc. (88)

Atticus Shaffer



Figura 45. Atticus Shaffer.

Nascido a 19 de Junho de 1998, na Califórnia, Atticus tem OI tipo IV, que herdou de sua mãe que tem OI tipo I e mede 1.42m de altura. Tornou-se famoso pelo papel de Brick na serie *The middle*. Participou em series posteriores como *My name is Earl*, *Days of Our Lives*, *Carpoolers*, e *Out of Jimmy's Head*. (88)

Julie Fernandez



Figura 46. Julie Fernandez.

Nascida a 30 de Maio de 1974 em Ilford, Inglaterra, de 1.35m de altura. É uma famosa atriz conhecida pela serie *The Office*, *Eldorado* e *Oak Hill*. (88)

Nabil Shaban

Ator e escritor britânico nascido a 12 de Fevereiro de 1953 na Jordânia. Conhecido pelas obras *Filhos da Esperança*, *cidade da Esperança* e *Borno f fire*. (88)

Pernille Vallentin



Figura 47. Pernille Vallentin.

Atriz dinamarquesa nascida em 1979, de 1.58m de altura. Conhecida pelos filmes *Nordkraft*, *Fri os fra det onde* e *Hjemve*. (88)

Firdaus Kanga

Nasceu em 1960 na Índia, é ator e escritor conhecido por *Sixth Happiness*. (88)

Karina Hjorth



Figura 48. Karina Hjorth.

Nascida a 11 de Outubro de 1976, na Dinamarca com 1.32m de altura. Desde cedo começou a cantar, dançar e a representar. Conhecida por *Det perfekte kup*, *Krokodillerne*, *Skuespilleren*, e *Stafet*. (88)

Christal Handy

Atriz conhecida pelo seu papel em *Shallow Hal*; *Me, myself and Irene* e *Stuck on You* (88)