

Osteogenesis Imperfecta no Adulto e Resposta ao Alendronato

apresentação de caso

RESUMO

A Osteogênese Imperfecta (OI) é um distúrbio hereditário do tecido conjuntivo, devido a um defeito qualitativo ou quantitativo do colágeno tipo I. Osteopenia, fraturas recorrentes e deformidades ósseas são as principais características da doença. Alguns pacientes também apresentam escleras azuladas. Os bisfosfonatos parecem constituir terapêutica eficiente em crianças, mas há poucos dados sobre o uso dessas drogas em adultos com OI. Descrevemos o caso de uma paciente de trinta anos com OI e múltiplas fraturas até a puberdade. Durante a primeira gestação as dores ósseas retornaram, piorando após o parto. Os marcadores bioquímicos sugeriam altas taxas de remodelação óssea, sendo iniciado alendronato sódico 10mg ao dia. Em poucos meses houve melhora das dores ósseas. Após o primeiro ano, a densidade mineral óssea aumentou em 10,8% na coluna lombar (CL) e 2,3% no colo femural (CF). No final do terceiro ano, o ganho total foi de 21,7% em CL e 10,9% em CF. Nossos dados sugerem que o alendronato seja boa opção terapêutica em adultos com Osteogenesis Imperfecta. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2001;45/3:309-313**)

Unitermos: Osteogenesis imperfecta; Remodelação óssea; Colágeno; Densidade óssea; Tratamento; Bisfosfonatos

ABSTRACT

Osteogenesis imperfecta (OI) is a heritable disorder of connective tissue, due to a qualitative or quantitative abnormalities of type I collagen. Osteopenia, recurrent fractures and skeletal deformities are the hallmarks of the disease. Some patients also have blue sclera. Bisphosphonates appear to be an effective therapy in children but data on the efficacy of these drugs in adults with OI is limited. We describe a case of a thirty-year-old woman with OI and multiple fractures until puberty. During her first pregnancy bone pains relapsed, and worsened in the post-partum period. Bone markers suggested high bone turnover and the patient was started on alendronate 10mg per day. In a few months bone pain became less intense. Bone mass increased 10.8% at lumbar spine (LS) and 2.3% at femoral neck (FN) after one year, and 21.7% at LS and 10.9% at FN after three years of treatment. Our observations suggest that oral alendronate may be a good therapeutic option for adults with OI. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2001;45/3:309-313**)

Keywords: Osteogenesis imperfecta; Bone turnover; Collagen; Bone density; Treatment; Bisphosphonates

OSTEÓGENESE IMPERFECTA (OI) é um distúrbio hereditário do tecido conjuntivo. A patogênese em praticamente todas as formas gira em torno de anormalidades quantitativas ou qualitativas da proteína mais abundante do osso, o colágeno tipo I. Mutações em um dos dois genes para as cadeias de procolágeno tipo I (*COL1A1* e *COL1A2*) são responsáveis por defeito na sua biossíntese (1).

**Ines Donangelo
Sabrina M. Coelho
Maria Lucia F. de Farias**

*Disciplina de Endocrinologia da
Faculdade de Medicina da
Universidade Federal do
Rio de Janeiro (UFRJ),
Rio de Janeiro, RJ.*

*Recebido em 17/07/00
Revisado em 19/01/01
Aceito em 30/01/01*

Classicamente, a OI caracteriza-se por osteopenia associada a fraturas patológicas e deformidade óssea. No entanto, pelo fato de o colágeno tipo I estar também presente em dentes, ligamentos, pele e escleras, entre outros, anormalidades nestes tecidos também são descritas. A severidade clínica da OI é extremamente variável. A classificação proposta por Sillense (2) leva em conta características clínicas e hereditárias. Os tipos clínicos estão enumerados abaixo:

Tipo I: o defeito quantitativo no colágeno tipo I leva a escleras azuladas, osteopenia relativamente leve, fraturas infreqüentes e surdez em 30% dos casos. As deformidades são incomuns, sem comprometimento da estatura final. Pode acarretar fraturas patológicas e ser confundida com osteoporose pós-menopausa. É subclassificado em I-A ou I-B na presença ou ausência, respectivamente, de dentio genesis imperfecta.

Tipo II: é a forma mais severa, com fraturas e deformidades ósseas intra-uterinas. O recém-nascido geralmente é prematuro ou pequeno para a idade gestacional. O desfecho geralmente é fatal nos primeiros dias a semanas após o nascimento por complicações respiratórias.

Tipo III: ocorrem deformidades ósseas progressivas por fraturas ósseas recorrentes, baixa estatura (em parte por fragmentação da placa de crescimento) e dentio genesis imperfecta.

Tipo IV: As escleras são de coloração normal, porém a doença óssea, as deformidades ósseas e a surdez são características típicas.

Esta heterogeneidade clínica está sendo melhor compreendida à medida em que se identificam diversos defeitos moleculares nos genes que codificam as cadeias pro- α 1 e pro- α 2 do colágeno tipo I. A maioria dos casos resulta de novas mutações genéticas dominantes ou refletem mosaicismos para estas mutações (2).

Relato de Caso

R.P.A., feminina, 30 anos, branca, casada, laboratorista, referida ao serviço de Endocrinologia do HUCFF com diagnóstico de Osteogenesis Imperfecta devido a fraturas patológicas e escleras azuladas. Do primeiro ano de vida até os dez anos de idade queixava-se de dores ósseas e apresentou várias fraturas ósseas após trauma leve (tornozelo, terço médio da tíbia esquerda, fratura helicoidal do terço médio do fêmur esquerdo, fratura oblíqua completa na diáfise inferior de tíbia direita, fratura longitudinal do terço superior do úmero direito, fratura metacarpiana direita). Após a puberdade não mais fraturou, melhorando das dores ósseas. No terceiro trimestre de gestação, aos 27 anos de idade, voltou a apresentar fortes dores ósseas (coluna, joelhos, antebraços) que se acentuaram após o parto, coincidindo

com a amamentação mantida por 6 meses. O período de amenorréia pós parto foi de aproximadamente 4 meses. Seu filho nasceu de parto cesáreo, a termo, aparentemente saudável, mas com escleras azuladas; apresentou fratura em tíbia em dois lugares diferentes após queda aos 2 anos e 2 meses de idade. A paciente desconhecia outros familiares com doença óssea.

Ao exame físico apresentava pequena altura: 1,48cm, peso: 41,5kg, IMC: 18,9; acentuação de cifose torácica e leve escoliose de coluna tóraco-lombar, confirmadas ao exame radiológico da coluna vertebral. Não havia anormalidades de dentição, deformidades ósseas ou hiperdistensibilidade ligamentar; trazia laudo normal de audiometria realizada na infância.

Na vigência de dieta normocálcica, as dosagens séricas mostravam: cálcio total 10,0mg/dl (método colorimétrico, kit Ecoline E Merck, valores de referência 9,0-10,8mg/dl), fósforo 4,8mg/dl (dosado por fotometria, kit Labtest Diagnóstica, VR 2,5-4,8mg/dl), fosfatase alcalina total 193U/L (dosada por cinética colorimétrica, valor normal até 300U/L), creatinina 0,8mg/dl (método colorimétrico Jaffé, VR 0,7-1,4mg/dl); em urina de 24 horas: cálcio 157mg/24h (VR até 250mg/24 h), fósforo 390mg/24h (kit Labtest Diagnóstica, VR 350-1000mg/24h). A taxa de remodelação óssea foi avaliada dosando-se Deoxipiridinolina (D-pir) na segunda amostra de urina da manhã, em jejum, por método imunoenzimático, utilizando kit comercial Metra Biosystem Inc. O valor de D-pir encontrado foi 22,1nM/mMcr (VR para mulheres pré-menopausa 2,5 a 6,5nmol/mmol de creatinina) sugerindo aumento da reabsorção óssea, o que favorece a perda de massa óssea. Por isso, foi iniciado alendronato sódico 10mg/dia via oral, associado a carbonato de cálcio 2g/dia via oral (800mg de cálcio elementar).

Foram realizadas medidas de densidade óssea por densitometria óssea duo-energética com raio-X (Lunar-Expert), em que o coeficiente de variação é de 1,5% na coluna lombar e 1,63% no colo femoral. Os exames foram feitos em condições basais e após 1, 2 e 3 anos de tratamento para avaliar a resposta terapêutica. A comparação do exame basal com a massa óssea do adulto jovem (T score) mostrava osteoporose densitométrica na coluna lombar (-3,4), triângulo de Wards (-2,8), trocânter (-3,3) e fêmur total (-2,8), e osteopenia no colo femoral (-2,3). Após o primeiro ano de tratamento, o ganho de massa óssea foi de 10,8% em coluna lombar e no fêmur total, e 2,3% no colo femoral; o ganho total de massa óssea após o terceiro ano foi de 21,7% na coluna lombar e 10,9% no colo femoral (tabela e gráfico 1).

Tabela 1. Percentual de variação da densidade mineral óssea a cada ano e total após três anos de tratamento com alendronato sódico.

	1º ano	2º ano	3º ano	TOTAL
L2-L4	10,8	8,7	1,0	21,7
COLO	2,3	7,5	0,8	10,9
WARDS	13,8	-2,6	3,7	15,0
TROCANTER	10,5	3,6	-1,2	13,1

O coeficiente de variação do densitômetro Lunar-Expert utilizado é de 1,5% para coluna lombar e 1,63% para colo femural.

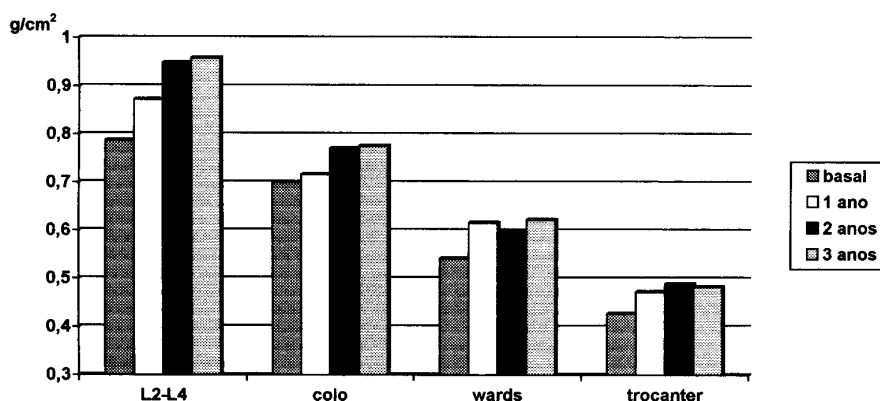


Gráfico 1. Evolução da massa óssea (g/cm²) com três anos de uso de alendronato sódico.

Após 24 meses de uso do alendronato, a taxa de remodelação óssea foi aferida pelo N-telopeptídeo do colágeno I (NTx), medido também na segunda amostra de urina da manhã, em jejum, pelo método ELISA, utilizando kit comercial Osteomark, Ostex International. O resultado obtido foi 8,0nMBCE/mMCR (VR em mulheres pré-menopausa 3-35) corroborando a eficácia da medicação.

Houve melhora das dores ósseas logo nos primeiros meses de tratamento, mas a paciente ainda é sintomática ao completar 3 anos de alendronato.

DISCUSSÃO

A osteoporose que se instala na fase de crescimento pode ter 2 mecanismos básicos: 1) defeito nas células formadoras de osso acarretando síntese de matriz em menor quantidade ou defeituosa; 2) anormalidades no acoplamento entre formação e reabsorção. Um grupo de desordens hereditárias conhecido como OI usualmente representa defeito nas células formadoras de osso, enquanto a Osteoporose Idiopática Juvenil representa expressão de desequilíbrio na remodelação (3). A Osteogenesis Imperfecta tem apresentação clínica

variável, incluindo combinação dos achados de escleras azuladas, osteopenia, fraturas patológicas, deformidades ósseas, baixa estatura, entre outros. No caso aqui descrito, a paciente parou de fraturar na puberdade, à semelhança do que é descrito na osteoporose idiopática juvenil; entretanto, o diagnóstico clínico de OI parece evidente pela associação de escleras azuladas, dores ósseas e fraturas patológicas múltiplas iniciadas na infância, além da transmissão hereditária da anormalidade ao filho.

Frente à hipótese diagnóstica de OI, pode-se fazer cultura de fibroblastos visando avaliar se o defeito do colágeno é quantitativo ou qualitativo (4), e estudo dos marcadores de metabolismo ósseo. Os marcadores de formação óssea propeptídeo N-terminal e C-terminal do colágeno tipo I (PINP e PICP), osteocalcina e fosfatase alcalina ósseo-específica costumam estar em níveis subnormais em todos os tipos de OI, e significativamente menores nos pacientes com defeitos quantitativos (OI tipo I) em comparação àqueles com defeito qualitativo (OI tipos III e IV). A excreção urinária dos marcadores de reabsorção óssea, NTx, piridinolina (pir) e D-pir, encontra-se em valores normais ou reduzidos no defeito quantitativo da produção de colágeno; já em

pacientes com defeito qualitativo, estes níveis costumam estar elevados, sugerindo que a presença de colágeno anormal na matriz óssea estimula sua maior reabsorção (4). Considerando os tipos clínicos já descritos, nossa paciente parece corresponder ao tipo I; entretanto, chama a atenção o grande aumento da D-pir, mais compatível com o tipo III. Especulamos, portanto, que possam existir tipos clínicos intermediários na classificação proposta por Silience (2).

O perfil dos marcadores do colágeno pode ter implicações na escolha do tratamento farmacológico e no acompanhamento evolutivo. Aqueles pacientes com níveis baixos de PICO e marcadores de degradação normais a reduzidos teriam maior benefício com substâncias que promovem a síntese do colágeno tipo I, por exemplo o hormônio do crescimento ou hGH (5) e a resposta terapêutica poderia ser avaliada pelas medidas dos marcadores de formação. Por outro lado, pacientes com marcadores de degradação elevados teriam maior benefício com o uso de bisfosfonados ou com a combinação bisfosfonados e hGH; a resposta terapêutica poderia ser medida tanto por marcadores de formação como de degradação óssea (4). No caso em questão, o aumento na D-pir urinária, marcador de reabsorção óssea, sugere OI associada a alta taxa de remodelação.

Embora não exista tratamento médico estabelecido para a OI, vários estudos com bisfosfonados mostram resultados positivos (1,6-11). Este grupo de substâncias leva a aumento de massa óssea através de efeito inibidor na atividade osteoclástica.

Em trabalhos com uso prolongado (1,3 a 7 anos) com bisfosfonatos (pamidronato, etidronato ou olpadronato) ocorre, na grande maioria dos casos, melhora expressiva das dores ósseas, da incidência de novas fraturas, do grau de atividade física, da densidade óssea e dos marcadores de remodelação. O benefício mostrou-se mais acentuado em crianças (esqueleto em crescimento - alta remodelação) com nítida melhora da estatura final (em pacientes sem epífises fechadas) e no grau de atividade física dos pacientes. Observou-se inclusive *catch-up growth*. Como o esqueleto das crianças (em alta remodelação) é particularmente sensível a fatores que interferem adversamente com o metabolismo ósseo, um eventual efeito deletério da administração de bisfosfonatos por longos períodos a estas crianças seria prontamente identificado; entretanto, a literatura demonstra segurança no uso dessas drogas (1).

A experiência clínica em adultos é menor, porém, em uma série de oito pacientes com OI com idade média 40,3 anos, a administração cíclica de etidronato por três anos associou-se a ganho de 6,1% na massa óssea em coluna lombar (10).

Na paciente aqui estudada, houve um longo período assintomático desde a última fratura na fase pré-púbere, com retorno das dores ósseas no terceiro trimestre da gestação e lactação. É justamente no terceiro trimestre que o esqueleto fetal apresenta rápida mineralização, acumulando 80% do cálcio necessário à sua formação, cerca de 33g de cálcio no total (12). Para que esta demanda de cálcio seja suprida pela mãe, é necessário haver aumento da ingesta e da absorção intestinal de cálcio. Há alguns casos relatados na literatura de osteoporose associada à gestação (13,14), apresentando-se como lombalgia, colabamento vertebral, redução na estatura e dor em quadril. Ocorre sobretudo no terceiro trimestre da gestação ou após o parto em mulheres primíparas; na maioria há importante recuperação da massa óssea no puerpério. Somente em alguns casos foi feito diagnóstico de doença óssea preexistente, inclusive OI (13), havendo manutenção das alterações ósseas. Na nossa paciente, a espoliação de cálcio parece ter sido o fator desencadeante da piora sintomática.

Durante o período de lactação, a demanda aumentada de cálcio é suprida por mecanismos de conservação renal de cálcio e reabsorção de osso trabecular em coluna lombar (15). Mulheres com período de lactação de pelo menos 6 meses apresentam diminuição da densidade mineral óssea de 5,1% em coluna lombar e 4,8% em colo femoral, quando se comparam os valores basais aos de 6 meses pós-parto (16). Por outro lado, mulheres que amamentam por menos de 1 mês não apresentam perda de massa óssea apreciável no sexto mês pós-parto. Durante a lactação observa-se elevação nos marcadores de remodelação óssea (osteocalcina, fosfatase alcalina ósteo-específica e N-telopeptídeo do colágeno I) consistente com o aumento da taxa de remodelação óssea que ocorre neste período (17). A recuperação da densidade mineral óssea tem sido descrita cinco meses após o reinício dos ciclos menstruais (15) ou no 12º mês pós-parto em coluna lombar e no 18º mês em fêmur, associado ao retorno dos marcadores de remodelação óssea aos valores basais (16).

No presente caso, a paciente realizou a densitometria óssea e iniciou uso de alendronato sódico 9 meses após o parto e três meses após o término do período de amamentação. Logo, é possível que parte do ganho de massa óssea no primeiro ano de tratamento seja atribuível à recuperação que ocorre fisiologicamente no período pós aleitamento, como descrito acima. Entretanto, o ganho manteve-se no segundo ano de tratamento, confirmando a eficácia da droga.

Os bons resultados obtidos em nossa paciente estão de acordo com a literatura. A julgar pelos valores

normais do NTx dosado após 2 anos de alendronato, o ganho de massa óssea deveu-se à redução na taxa de reabsorção, permitindo maior equilíbrio no processo de remodelação esquelética. Assim, acreditamos que o alendronato seja boa opção terapêutica também para adultos com OI.

REFERÊNCIAS

1. Brumsen C, Hamdy NAT, Papapoulos S. Long-term effects of bisphosphonates on the growing skeleton. *Medicine* **1997**;76:266-83.
2. Whyte MP. Osteogenesis Imperfecta. In: Favus MJ, ed. **Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism**. Raven Press, **1999**:386-9.
3. Norman ME. Juvenile osteoporosis. In: Favus MJ, ed. **Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism**. Raven Press, **1999**:302-5.
4. Lund AM, Hansen M, Kollerup G, Juul A, Skovby F. Collagen-derived markers of bone metabolism in Osteogenesis Imperfecta. *Acta Pædiatr* **1998**;87:1131-7.
5. Antoniazzi F, Bertoldo F, Mottes M, Valli M, Sipresi S, et al. Growth hormone treatment in Osteogenesis Imperfecta with quantitative defect of collagen synthesis. *J Pediatr* **1996**;129:432-9.
6. Aström E, Söderhäll S. Beneficial effect of bisphosphonate during five years of treatment of severe osteogenesis imperfecta. *Acta Pædiatr* **1998**;87:64-8.
7. Landsmeer Beker EA, Massa GG, Maaswinkel Mooy PD, Van de Kamp JJ, Papoulos SE. Treatment of Osteogenesis imperfecta with the bisphosphonate olpadronate. *Eur J Pediatr* **1997**;156/10:792-4.
8. Bembi B, Parma A, Bottega M, Ceschel S, Zanatta M, Ciana G, et al. Intravenous pamidronate treatment in osteogenesis imperfecta. *J Pediatr* **1997**;131/4:622-5.
9. Devogelaer JP, Deuxchatsnes CN. Use of pamidronate in chronic and acute bone loss conditions. *Medicina (B. Aires)* **1997**;57 suppl 1:101-8.
10. Siminoski K, Lee KC. Bisphosphonate therapy for adult osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* **1999**; 14 (suppl 1):S404.
11. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* **1998**;339:947-52.
12. Kovacs CS, Kronenberg HM. Pregnancy and Lactation. In: Favus MJ, ed. **Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism**. Lippincott Williams & Wilkins, **1999**:50-4.
13. Smith R, Athanasou NA, Ostlere SE, Vipond SE. Pregnancy-associated osteoporosis. *Q J Med* **1995**;88:865-78.
14. Smith R, Stevenson JC, Winearls CG, Woods CG, Woodworth BP. Osteoporosis of pregnancy. *Lancet* **1995**;1/8439:1178-80.
15. Ritchie LD, Fung EB, Halloran BP, Turnlund JR, Van Loan MD, Cann CE, et al. A longitudinal study of calcium homeostasis during pregnancy and lactation and after resumption of menses. *J Clin Nutr* **1998**;67/4:693-701.
16. Sowers MF, Corton G, Shapiro B, et al. Changes in bone density with lactation *JAMA* **1993**;269:3130-5.
17. Sowers M, Eyre D, Hollis BW, Randolph JF, Shapiro B, Jannausch ML, et al. Biochemical markers of bone turnover in lactating and nonlactating postpartum women. *J Clin Endocrinol Metab* **1995**;80:2210-6.

Endereço para correspondência:

Ines Donangelo
Rua Pereira da Silva 696, apto. 601
22.221-140 Rio de Janeiro, RJ