

Osteogênese imperfeita na forma grave: relato de caso

Severe osteogenesis imperfecta: case report

Fernando Bastos¹, Liliana Thaureaux Perez², Caridad Ponce de León Narváes³, Olívia Costa⁴, Rui Carlos Souto da Silva⁵, Joaquim Carlos Vicente Dias Van-Dunem⁶, Sandra Maria da Rocha Neto de Miranda⁷, Lemuel Bornelli Cordeiro⁸, Patrícia Conceição Silvia Maia⁹, Leonídia de Fátima Lopes Marques Airosa¹⁰, Aida de Menezes¹¹

RESUMO

Os autores apresentam um caso clínico de *Osteogenesis Imperfecta*, dando ênfase às características clínicas, epidemiológicas, formas de classificação e tratamento da doença. Trata-se de um caso clínico importante para o conhecimento não só de pediatras e ortopedistas, mas também de outros profissionais envolvidos com o problema. O artigo foi descrito juntamente dos Serviços de Pediatria e de Neonatologia da Clínica Girassol, em Luanda, Capital da República de Angola, África.

Descritores: Osteogênese imperfeita/classificação; Osteogênese imperfeita/epidemiologia; Osteogênese imperfeita/terapia; Relatos de casos

ABSTRACT

The authors present a case of *Osteogenesis Imperfecta*, emphasizing the clinical and epidemiological characteristics, forms of classification and treatment of the disease. This is an important case not only to the knowledge of pediatricians and orthopedists, but also for other professionals involved with the problem. This article has been jointly described by the Departments of Pediatrics and Neonatology of the Girassol Clinic in Luanda Capital of the Republic of Angola, Africa.

Keywords: Osteogenesis imperfecta/classification; Osteogenesis imperfecta/epidemiology; Osteogenesis imperfecta/therapy; Case reports

INTRODUÇÃO

A *osteogenesis imperfecta* (OI) é uma doença rara, com prevalência estimada de 1/10.000 a 1/20.000 nascimentos, caracterizada pela presença de ossos frágeis e osteopenia⁽¹⁾. Apesar de ser reconhecida como doença desde o século XVIII, são recentes as inúmeras e importantes mudanças introduzidas no seu conceito. Tradicionalmente, era considerada uma afecção devida apenas a uma alteração nos genes produtores do colágeno tipo I, compreendendo basicamente quatro tipos (I a IV), segundo a classificação de Silience et al. de 1979, baseada nos quadros clínico e radiológico⁽²⁾, e sem possibilidade de tratamento clínico curativo. Atualmente, contudo, com o advento dos estudos de análise genética molecular, a denominação *osteogenesis imperfecta* corresponde mais a um grupo de desordens, sendo reconhecidos defeitos quantitativos de produção e qualitativos na síntese do colágeno, dando origem a uma grande variabilidade clínica⁽³⁾. Assim, foram identificadas várias outras formas (tipos V a VIII) e, ao mesmo tempo, surgiram razoáveis possibilidades terapêuticas capazes de melhorar o curso e a qualidade de vida dos pacientes^(3,4). Deve-se salientar, ainda, que para alguns autores os tipos VII e VIII deveriam ser excluídos da classificação por se diferenciarem por critérios genéticos, mas clinicamente se sobrepõem aos tipos II-IV⁽⁴⁾.

Trabalho realizado na UTI Neonatal da Clínica Girassol, Luanda, Angola.

¹ Médico Neonatologista; Coordenador do Serviço de Neonatologia da Clínica Girassol, Luanda, Angola.

² Médica Neonatologista da Equipe da UTI Neonatal da Clínica Girassol, Luanda, Angola.

³ Médica Neonatologista da Equipe da UTI Neonatal da Clínica Girassol, Luanda, Angola.

⁴ Médica Neonatologista da Equipe da UTI Neonatal da Clínica Girassol, Luanda, Angola.

⁵ Médico Cirurgião Pediátrico da Clínica Girassol, Luanda, Angola.

⁶ Docente do Gabinete de Ensino e Pesquisa da Clínica Girassol, Luanda, Angola.

⁷ Médica Epidemiologista da Clínica Girassol, Luanda, Angola.

⁸ Docente do Gabinete de Ensino e Pesquisa da Clínica Girassol, Luanda, Angola.

⁹ Enfermeira Neonatologista da UTI Neonatal da Clínica Girassol, Luanda, Angola; Mestranda em Comunicação em Saúde, Universidade Aberta de Portugal, Portugal.

¹⁰ Médica Residente do 1º Ano de Pediatria da Clínica Girassol, Luanda, Angola.

¹¹ Médica do Serviço de Pediatria da Clínica Girassol, Luanda, Angola.

Autor correspondente: Fernando Bastos – Rua Minas Gerais, 180. CEP 122307-060 – Jacareí (SP), Brasil – Tel.: 11 3955-3444 – e-mail: fernandobastos@yahoo.com.br

Data de submissão: 24/5/2010 – Data de aceite: 28/10/2010

A importância da doença cresceu desde que passou a fazer parte do diagnóstico diferencial nos casos do síndrome da criança espancada, implicando a necessidade de pediatras e demais profissionais da área da saúde de terem conhecimentos suficientes para reconhecer a enfermidade⁽⁵⁾.

A maior parte dos casos é herdada de maneira autossômica dominante (tipos I-V), embora haja variantes em que a transmissão é autossômica recessiva (alguns raros casos do tipo III e os tipos VII e VIII), e ainda há a possibilidade da ocorrência de mutação *de novo*^(4,6).

A maioria dos pacientes apresenta mutação genética em um dos dois genes que codificam as cadeias alfa do colágeno do tipo I, os genes COL1A1 ou COL1A2, que ocorrem nos tipos I-IV⁽¹⁾. Essas mutações reduzem a quantidade de colágeno tipo I produzido pelo organismo, levando à fragilidade óssea. Mas nem todos os casos apresentam mutações nesses genes, como acontece nos tipos V-VIII, nos quais elas não são encontradas⁽⁶⁾.

As formas clínicas da doença têm ampla variabilidade, desde leves (OI tipo I) ou moderadas (OI tipos V-VII), a quadros graves (OI tipos III e IV) ou letais no período perinatal (tipo II). O quadro inclui fraturas múltiplas na ausência de trauma, deformidades ósseas, escleróticas azuis, dentinogênese *imperfecta* e, a partir da puberdade, surdez condutiva ou mista^(2,6).

O diagnóstico pré-natal pode ser feito em gestações de risco pela obtenção de amostras de vilos coriais com análise do colágeno sintetizado pelas células fetais entre 10 e 12 semanas de idade gestacional, ou ainda por ultrassonografia, pela identificação de fraturas ósseas^(6,7). Após o nascimento, o diagnóstico é eminentemente função do quadro clínico do paciente pela análise da história familiar e pelo quadro radiológico, ou ainda, se pertinentes, por exames genéticos ou bioquímicos⁽⁸⁾.

Atualmente, o tratamento médico se baseia no uso de bifosfonatos, que podem trazer melhora significativa ao paciente, diminuindo a dor, o número de fraturas e melhor mobilidade. Fisioterapia, reabilitação e cirurgia ortopédica também fazem parte do arsenal terapêutico⁽⁹⁾.

DESCRIÇÃO DO CASO

Recém-nascida de I.S., 5 dias de vida, sexo feminino, 2.460 g, raça negra, idade gestacional não informada, parto eutócico hospitalar, transferida de maternidade pública. A mãe não teve acompanhamento pré-natal e negava doenças familiares. A criança deu entrada em estado agônico, mucosas hipocoradas, grave insuficiência respiratória, com frequência respiratória de 66 rpm, marcada tiragem intercostal, retração esternal, cianose intensa por hipoxemia grave. O aspecto do recém-nascido era disforme, com extremidades curtas e encurvadas. Notava-se crepitação subcutânea na região da patela e no terço médio da tíbia e fíbula. A cabeça

parecia desproporcional, tendendo a ser maior em relação ao tamanho do corpo, orelhas de implantação baixa e com escleróticas azuladas (halo azul). Tinha frequência cardíaca de 146 bpm, sopro sistólico audível em todos os focos auscultatórios, com *ictus cordis* e frêmito de + + + + +/6, com abdome distendido e hepatomegália de 4 cm.

Realizadas manobras de suporte básico de vida, incluindo a entubação orotraqueal e a transferência para a Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais, sendo submetida à assistência ventilatória contínua.

Foi concebida a hipótese diagnóstica de OI, sendo solicitados os seguintes exames complementares:

- raio X de ossos longos. O exame de imagem radiológica mostrou múltiplas fraturas na clavícula, úmero, rádio, ulna, patela, fêmur, tíbia e fíbula (Figuras 1 e 2).

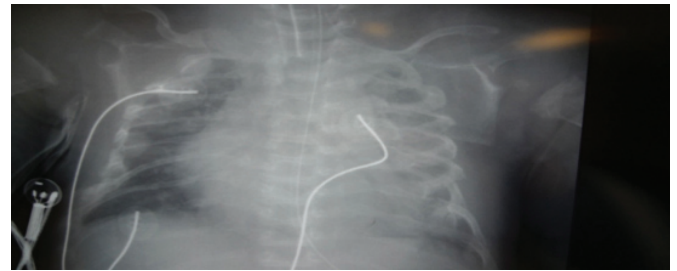


Figura 1. Raio X de Tórax AP no leito mostrando comprometimento pulmonar às custas de congestão cardiogênica; aumento da área cardíaca às custas das câmaras direitas; percebem-se fraturas com curvatura no osso clavicular direito

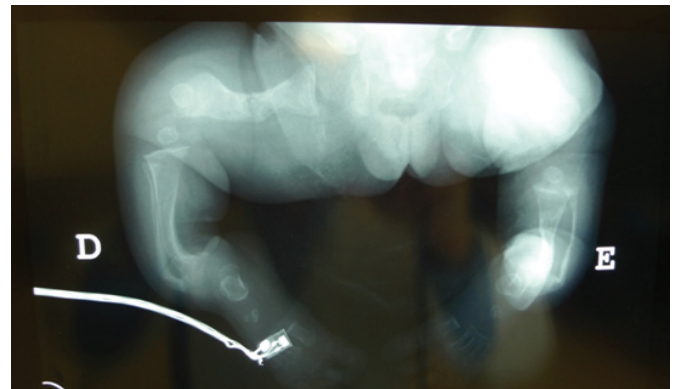


Figura 2. Raio X de membros inferiores mostrando múltiplas fraturas de tíbia, fíbula e fêmur bilateralmente, com ossos curvilíneos

- ecografia com Doppler do coração. Cor em *situs solitus*, boa concordância atrioventricular e ventrículo-lateral, cavidades direitas predominando sobre as esquerdas, septo ventricular íntegro. Defeito septal auricular tipo *ostium secundum* de mais ou menos 3 mm com *shunt* de esquerda a direita, espessamento das sigmoideas da veia pulmonar. Tronco da artéria pulmonar discretamente dilatado. Gradiente transvalvular pulmonar e aórtico normal, funções sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo mantidas, sem alterações valvulares morfofuncionais significativas (Figura 3).

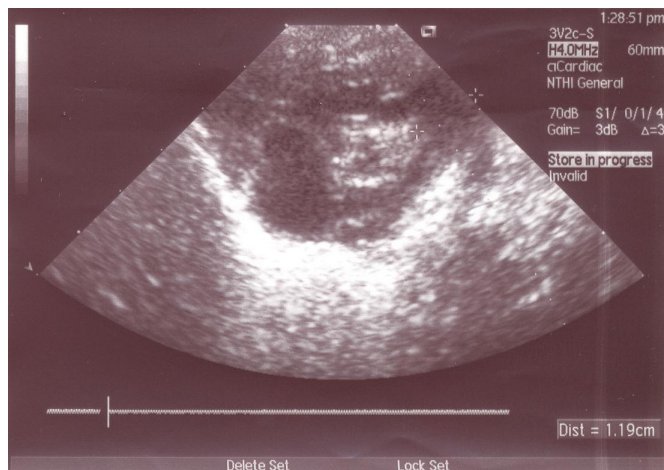


Figura 3. Defeito do septo atrial do tipo *Ostium Secundum*. Observa-se também aumento do AD e tronco da artéria pulmonar dilatado

Não foi realizada radiografia de crânio.

O tratamento específico para OI com pamidronato dissódico foi instituído. A recém-nascida foi submetida a suporte avançado de vida para choque cardiogênico com utilização de drogas vasoativas e sedação leve para conforto no suporte ventilatório mecânico. Mantinha-se totalmente dependente de noradrenalina associada à dobutamina, drogas vasoativas para reduzir pré-carga e pós-carga. O aspecto mais preocupante para toda a equipe, objeto de intensa vigilância pelo grupo multiprofissional, foi relativo a não causar inadvertidamente novas fraturas nos períodos de manipulação da criança para aspiração endotraqueal e mudanças de decúbito. Recebeu a ingesta de cálcio e vitamina D por alimentação enteral. Apresentou pneumonia durante a evolução, em ventilação mecânica, e recebeu antimicrobianos conforme as culturas realizadas. Respondeu aos diuréticos e coloide administrados, na tentativa de redução da anasarca observada. Contudo, houve piora progressiva das condições gerais e o recém-nascida veio a falecer com 24 dias de vida.

DISCUSSÃO

O caso tinha as características de OI tipo II, tais quais anormalidades evidentes já ao nascimento, escleróticas com halo azul, cabeça grande em relação ao corpo, extremidades curtas e encurvadas, diversas fraturas, falecimento no período perinatal. O óbito por insuficiência cardiorrespiratória também é considerado pertinente à OI tipo II⁽¹⁰⁾. Essas anormalidades estão ligadas às alterações do colágeno do tipo I, que é a maior proteína estrutural de ossos, ligamentos, tendões, pele, esclerótica, dentina, vasos sanguíneos e órgãos ocos^(11,12).

O comprometimento pulmonar é usualmente o resultado do pequeno tamanho da caixa torácica e/ou das fraturas de costelas⁽¹⁰⁾.

Um dado que chamou a atenção no presente caso foi a presença de comunicação interatrial (CIA) com integridade aórtica e mitral. A anormalidade cardíaca mais frequentemente assinalada em tais casos diz respeito às estruturas esquerdas, com um único caso descrito de envolvimento do coração direito⁽¹³⁾. As anomalias do coração esquerdo assinaladas são: dilatação do tronco da aorta, presente em 12% dos casos segundo uma série de casos descritos por Hortop et al.⁽¹⁴⁾; regurgitação aórtica seguida de prolapso mitral; e, mais raramente, dissecação aórtica, aneurisma do sinus de Valsalva e dissecação de artéria coronária⁽¹³⁾.

A ocorrência de CIA não foi assinalada anteriormente como parte das anormalidades cardíacas presentes na OI, sendo esta a primeira vez em que é encontrada.

O fato de não ter sido realizada a radiografia de crânio para a documentação da existência de ossos wormianos não invalida a hipótese de que se trate de OI tipo II, pois os outros aspectos são bastante importantes em favor dessa hipótese.

No presente caso, pela ausência de outros membros com quadro semelhante na família, provavelmente se trata de mutação esporádica.

REFERÊNCIAS

- Forin V. [Osteogenesis imperfecta]. Presse Med. 2007;36(12 Pt 2):1787-93. French.
- Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. J Med Genet. 1979;16(2):101-16.
- Fano V, Rodríguez Celin M, Del Pino M, Buceta S, Obregón MG, Primomo C, et al. [Osteogenesis imperfecta. Clinical, functional and multidisciplinary evaluation of 65 patients]. An Pediatr (Barc). 2010 ;72(5):324-30. Spanish.
- Van Dijk FS, Pals G, Van Rijn RR, Nikkels PG, Cobben JM. Classification of Osteogenesis imperfecta revisited. Eur J Med Genet. 2010;53(1):1-5.
- Steiner RD, Pepin M, Byers PH. Studies of collagen synthesis and structure in the differentiation of child abuse from osteogenesis imperfecta. J Pediatr. 1996;128(4):542-7.
- Steiner RD, Pepin MG, Byers PH. Osteogenesis imperfecta. In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2005.
- Morgan JA, Marcus PS. Prenatal diagnosis and management of intrauterine fracture. Obstet Gynecol Surv. 2010;65(4):249-59.
- Burnei G, Vlad C, Georgescu I, Gavrilu TS, Dan D. Osteogenesis imperfecta: diagnosis and treatment. J Am Acad Orthop Surg. 2008;16(6):356-66.
- Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta, current and future medical treatment. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2005 ;139C(1):31-7.
- Bonita RE, Cohen IS, Berko BA. Valvular heart disease in osteogenesis imperfecta: presentation of a case and review of the literature. Echocardiography. 2010;27(1):69-73.
- Strevel EL, Papaioannou A, Adachi JD, McNamara M. Case report: osteogenesis imperfecta elusive cause of fractures. Can Fam Physician. 2005;51(12):1655-7.
- Chan TF, Poon A, Basu A, Addleman NR, Chen J, Phong A, et al. Natural variation in four human collagen genes across an ethnically diverse population. Genomics. 2008;91(4):307-14.
- Khashu M, Pelligra G, Sandor G, Singh AJ: Right sided cardiac involvement in osteogenesis imperfecta. J Heart Valve Dis. 2006;15(4):588-90.
- Hortop J, Tsiouras P, Hanley J, Maron BJ, Shapiro JR. Cardiovascular involvement in osteogenesis imperfecta. Circulation. 1986;73(1):54-61