

# “Osteogenesis imperfecta”: novos conceitos\*

MARCELO CAMARGO DE ASSIS<sup>1</sup>, HORÁCIO PLOTKIN<sup>2</sup>, FRANCIS H. GLORIEUX<sup>3</sup>, CLAUDIO SANTILI<sup>4</sup>

## RESUMO

Os autores analisam de forma abrangente aspectos da *osteogenesis imperfecta*, dando ênfase às características clínicas, epidemiológicas, formas de classificação e tratamento da doença. Trata-se de uma atualização com novos conceitos sobre a afecção, tornando-se importante para o conhecimento não só de pediatras e ortopedistas como também de outros profissionais envolvidos com o problema. O artigo foi realizado conjuntamente entre o Departamento de Genética do *Shriners Hospital for Children* de Montreal e o Grupo de Ortopedia Pediátrica da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, sendo relatadas a experiência clínica do grupo de Montreal e a experiência cirúrgica do Grupo de Ortopedia Pediátrica da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

**Unitermos** – Osteogênese imperfeita; classificação; tratamento; epidemiologia

## ABSTRACT

### *Osteogenesis imperfecta: new concepts*

The authors thoroughly analyze aspects of *osteogenesis imperfecta*, giving emphasis to the clinical characteristics, epidemiology, classification and handling of the illness. They present an update with new concepts, showing that the knowledge of this disease is important not only for pediatricians and orthopedic surgeons but also for other professionals involved with the problem. The article was developed jointly by the Department of Genetics of the *Shriners Hospital for Children* of Montreal and the Group of Pediatric Orthopedics of Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. The clinical experience of the group of Montreal and the surgical experience of the Group of Pediatric Orthopedics of Santa Casa de Misericórdia de São Paulo are reported.

**Key words** – *Osteogenesis imperfecta*; classification; treatment; epidemiology

## INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, numerosos conceitos sobre a *osteogenesis imperfecta* (OI) têm mudado significativamente. A enfermidade deixou de ser considerada como “uma alteração nos genes que produzem o colágeno, que clinicamente se classifica em quatro tipos, para a qual não há tratamento médico”, e passa a ser compreendida como um fascinante conjunto de alterações genéticas, passível de ser classificado em pelo menos oito formas diferentes, e com alentadoras perspectivas em relação à terapêutica. Os últimos avanços na investigação dessa enfermidade devem ser conhecidos por pediatras e ortopedistas, uma vez que hoje em dia existe a possibilidade de melhorar a qualidade de vida dos portadores dessa doença. Além disso, a *osteogenesis imperfecta* é freqüente diagnóstico diferencial nos casos de suspeita de maus tratos nas crianças<sup>(1,2)</sup>. Portanto, o pediatra e outros profissionais que trabalham com crian-

\* Trabalho realizado no Departamento de Genética do *Shriners Hospital for Children* de Montreal (DG-SHCM) em conjunto com o Grupo de Ortopedia Pediátrica do Departamento de Ortopedia e Traumatologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (GOP-DOT-FCMSCSP), Pavilhão “Fernandinho Simonsen” (Diretor: Prof. Dr. Osmar Pedro Arbix de Camargo).

1. Médico Pós-Graduando do GOP-DOT-FCMSCSP.
2. Médico Coordenador de Pesquisas Clínicas da Unidade de Genética do *Shriners Hospital for Children* de Montreal.
3. Médico Ph.D; Diretor da Unidade de Genética do *Shriners Hospital for Children* de Montreal.
4. Professor Doutor; Chefe do GOP-DOT-FCMSCSP.

Endereço para correspondência: Dr. Marcelo Camargo de Assis, Av. Princesa D’Oeste, 858, apto. 64 – 13095-010 – Campinas SP. Tel./Fax: (19) 3254-6084; e-mail: marcelo.assis@sigmanet.com.br

Copyright RBO2002

ças devem estar preparados para reconhecer as características dessa enfermidade.

## ETIOLOGIA

No que se refere à etiologia, ainda é possível encontrar em livros-texto o conceito de que a *osteogenesis imperfecta* é enfermidade causada por mutações nos genes que produzem o colágeno, e que estes genes se localizam nos cromossomos 7 e 17<sup>(3,4)</sup>. Contudo, a utilização de técnicas para a análise do DNA tem permitido constatar, em numerosas ocasiões, a existência de pacientes que, apesar de clinicamente diagnosticados como portadores de OI, não apresentam mutações nos genes que codificam a produção do colágeno<sup>(5)</sup>. Tal é o caso dos pacientes que sofrem a chamada *osteogenesis imperfecta* com formação de calos hipertróficos<sup>(6)</sup>, a *osteogenesis imperfecta* com pseudoglioma, assim como aqueles com OI rizomélica<sup>(7)</sup>. Neste último grupo, utilizando técnicas de *linkage*, conseguiu-se localizar a alteração genética no braço curto do cromossomo 3, onde não existem genes que codificam a produção do colágeno<sup>(8)</sup>.

Outro dado interessante nesse grupo de pacientes, que provém de uma tribo indígena de Quebec, é que a enfermidade se transmite de forma recessiva<sup>(8)</sup>, enquanto a maioria dos casos de OI são de mutações recentes, ou resultantes da transmissão dominante em família afetada<sup>(9)</sup>. Outras exceções a essa regra são a *osteogenesis imperfecta* com pseudoglioma, que também se transmite na forma recessiva<sup>(10,11)</sup>, e alguns casos de *osteogenesis imperfecta* descritos na África do Sul<sup>(12)</sup>.

Diante desses fatos, preferimos definir a OI como uma “enfermidade dos ossos frágeis”, que não pode ser considerada como secundária a qualquer outra condição conhecida.

## CLASSIFICAÇÃO

Atualmente, os pacientes com OI são classificados segundo os critérios de Sillence *et al*, da Austrália, publicados em 1979<sup>(13)</sup>. De acordo com essa classificação, a OI do tipo I inclui pacientes com formas leves, estatura normal, poucas fraturas, sem grande deformação dos ossos longos nem *dentinogenesis imperfecta*. O tipo II é o mais grave e, na sua grande maioria, os pacientes falecem no período perinatal. O tipo III é o típico caso que aparece nos livros, de pacientes afetados em grau moderado a grave, fácies triangular, baixa estatura, deformidade dos ossos longos e *dentinogenesis imperfecta*. Os restantes dos pacientes são

classificados como tipo IV. Este último grupo é sumamente heterogêneo, variando não só na gravidade, como também nas características clínicas.

Entretanto, não há consistência na literatura sobre as características dos diferentes tipos de OI “clássicos”, sendo que diferentes membros de uma mesma família podem apresentar diferentes graus de acometimento. A presença ou ausência de escleróticas azuladas foi proposta para diferenciar o tipo I do tipo IV, porém esta característica pode estar presente em qualquer tipo de OI e, inclusive, em indivíduos normais<sup>(14)</sup>. Devido a isso, estamos propondo que as distintas “formas” de OI sejam mencionadas, referindo-se às suas características clínicas, ao invés de utilizar números que não têm maior significado clínico.

Utilizando critérios clínicos e histomorfométricos conseguiu-se subclassificar o tipo IV em pelo menos mais cinco tipos. A OI com calosidade hipertrófica e ossificação da membrana interóssea do antebraço, referida como “tipo V” na literatura<sup>(6)</sup>, tem características clínicas muito claras. São pacientes que com frequência desenvolvem enormes calos de reparação em torno das fraturas. Em muitos casos, entram no diagnóstico diferencial com processos neoplásicos e existem ocasiões nas quais podem até chegar à amputação do membro. Outra característica desses pacientes é que apresentam calcificação da membrana interóssea entre o rádio e o cúbito e, devido a isso, não conseguem pronar ou supinar o antebraço. A esses achados soma-se uma banda hiperdensa na epífise distal dos ossos longos, cujo significado é desconhecido. Existe nesses casos, um aspecto típico na distribuição do colágeno, que é observado ao microscópio mediante a luz polarizada quando se realiza uma biópsia óssea.

Outros tipos definidos clinicamente são o síndrome de Cole-Carpenter (OI com craniosinostose e proptose)<sup>(15)</sup>, a associação OI-pseudoglioma<sup>(10,11)</sup>, a OI com defeito da mineralização<sup>(16)</sup>, a OI rizomélica<sup>(7)</sup> e a OI associada a contrações musculares (síndrome de Bruck)<sup>(17)</sup> (quadro 1).

## TRATAMENTO

Por muito tempo, o tratamento da OI limitou-se às medidas conservadoras, com mínima atividade física e eventuais correções cirúrgicas das deformidades. A cirurgia nesses pacientes era complicada pela fragilidade intrínseca dos ossos.

Numerosos tratamentos médicos foram testados para essa população de pacientes: vitamina C, vitamina D, flúor<sup>(18)</sup>,

**QUADRO 1**  
**Formas clínicas de *osteogenesis imperfecta***  
***Clinical presentations of osteogenesis imperfecta***

- OI leve com estatura normal
- OI moderada com baixa estatura
- OI grave com fâcies triangular
- OI letal
- OI com defeito na mineralização
- OI com hipercalosidade e ossificação da membrana inter-óssea do antebraço
- OI rizomélica
- OI associada a pseudoglioma
- OI associada a contraturas musculares
- OI com craniosinostose e proptose (síndrome de Cole-Carpenter)

magnésio, esteróides anabolizantes, calcitonina<sup>(19)</sup>, hormônio de crescimento<sup>(20)</sup> e transplante de medula óssea<sup>(21)</sup>. Nenhum desses tratamentos mostrou ser útil ou, pelo menos, eficaz na OI.

Ultimamente, no entanto, o uso de bisfosfonatos como tratamento da OI mudou a qualidade de vida desses pacientes<sup>(22,23,24)</sup>, e as possibilidades de tratamento cirúrgico das deformidades se estenderam significativamente.

Os bisfosfonatos são potentes inibidores da reabsorção óssea<sup>(25)</sup>. São medicamentos habitualmente utilizados para tratar adultos com perda de massa óssea e pacientes com aumento da fragilidade dos ossos<sup>(26,27,28)</sup>. O mecanismo de ação desse grupo de drogas não é ainda ao todo muito claro, mas sabe-se que atuam estimulando a apoptose – morte celular programada – dos osteoclastos<sup>(29)</sup> e atrasam a apoptose dos osteoblastos<sup>(30)</sup>. Esses efeitos são a consequência da ação dos bisfosfonatos na cadeia de produção do mevalonato<sup>(31)</sup>.

Na análise dos primeiros 30 pacientes maiores de três anos de idade que receberam o tratamento com pamidronato no *Shriners Hospital for Children*, Montreal, Canadá<sup>(22)</sup>, a densidade mineral óssea aumentou  $41,9 \pm 29\%$  por ano e, o que é mais importante, o desvio do valor normal (score Z) aumentou de  $-5,3 \pm 1,2$  a  $-3,4 \pm 1,5$ . A espessura da cortical dos ossos metacarpais aumentou, assim como a altura dos corpos vertebrais. Todos os pacientes tratados referiram substancial alívio da dor e aumento da sua capacidade energética. O único efeito colateral observado foi a reação na fase inicial, na primeira vez que os pacientes

recebiam a droga. Reação tipo pseudogripal, com febre de duração inferior a 24 horas, foi observada.

Diante desses alentadores resultados, crianças com menos de três anos de idade também passaram a ser tratadas<sup>(23)</sup>. Neste grupo etário, os resultados foram ainda mais estimulantes que nas crianças maiores. Nove crianças com *osteogenesis imperfecta* grave receberam tratamento durante 12 meses e os resultados foram comparados com outro grupo de seis crianças de idade e gravidade semelhantes, mas que não receberam tratamento medicamentoso. No grupo tratado, a densidade mineral óssea aumentou entre 65% e 227%, com expressivo incremento do escore Z, enquanto no grupo controle não foram observadas alterações significativas quanto ao escore Z. A superfície projetada das vértebras (que reflete as fraturas vertebrais) aumentou significativamente após o tratamento e não variou no grupo controle. A redução do número de fraturas antes e depois do tratamento pode não ser bom indicador da eficácia, pois é sabido que nos pacientes com OI ele decresce com a idade, na maioria dos casos<sup>(32)</sup>. No entanto, o número de fraturas foi significativamente menor no grupo submetido ao tratamento do que no grupo controle. O tratamento não interferiu na reparação das fraturas. Em todos os pacientes menores do que três anos que foram tratados notamos aceleração do crescimento. A causa desse efeito não é clara ainda. É provável que o tratamento reduza o número de microfraturas no nível das cartilagens de crescimento. A recuperação da altura das vértebras também contribui para esse efeito.

O desaparecimento das dores ósseas e a diminuição do número de fraturas contribuíram para que os pacientes tivessem maior mobilidade e melhor qualidade de vida. Sabe-se que esse aumento da atividade física é fator essencial para o desenvolvimento esquelético<sup>(33)</sup> e, provavelmente, tem ação sinérgica com o tratamento medicamentoso.

Na atualidade existem mais de 200 pacientes portadores de OI em tratamento no *Shriners Hospital for Children*. O tratamento clínico também se administra em numerosos outros países, incluindo o Brasil e outros da América Latina.

## TRATAMENTO ORTOPÉDICO

Na abordagem terapêutica ortopédica para a *osteogenesis imperfecta* existem três possíveis áreas de atuação.

A primeira destina-se às medidas de prevenção para a redução do número de fraturas, a segunda restringe-se ao

tratamento das fraturas e a terceira, à correção cirúrgica das deformidades.

Como medidas para a prevenção e redução do número de fraturas, os programas de exercícios, como, por exemplo, a hidroterapia, têm sido utilizados e parecem ter significativo valor. Bleck<sup>(34)</sup> propõe a técnica da osteoclasia para alinhamento da tibia, seguida do uso de imobilização do tipo *brace*, que permite proteção maior do membro afetado, diminuindo com isso a incidência de futuras fraturas e abreviando o período de inatividade.

Em relação ao tratamento específico das fraturas, de maneira geral, o uso de aparelhos gessados ou de *braces* deve ser o mais breve possível, uma vez que a imobilização prolongada leva a maior enfraquecimento ósseo.

Muitas vezes essas fraturas constituem-se no momento oportuno para o tratamento cirúrgico e preventivo de novos episódios. Funcionam como ponto de partida para uma série de osteotomias consecutivas e concomitantes (operação de Sofield), possibilitando o encavilhamento intramedular do correto eixo ósseo resultante.

No campo das correções das deformidades, várias técnicas têm sido descritas utilizando-se vários tipos de materiais de implantes para a estabilização esquelética após as osteotomias corretivas.

Um princípio básico que deve ser considerado no tratamento cirúrgico desses pacientes é o de que as corticais ósseas são extremamente frágeis e não dão suporte mecânico aos materiais de osteossíntese do tipo placas e parafusos. Assim, quando se executam as osteotomias corretivas das deformidades, as quais são limitantes da função e impossibilitam a marcha, ou ainda, nas reconstruções pós-fraturas, o planejamento operatório deve ser feito utilizando-se os princípios do encavilhamento ósseo intramedular.

Os materiais de implante utilizados são de dois tipos: as hastes maciças e sólidas; únicas ou múltiplas (fios de Steinmann) e as hastes telescópicas. Estas últimas, incluindo diferentes maneiras de fixação ou ancoragem na região epifisária dos ossos, como as descritas por Bailey e Dubow<sup>(35)</sup> ou por Fassier e Duval<sup>(36)</sup>. O objetivo é permitir o alongamento da haste, acompanhando o crescimento ósseo da criança.

Inúmeras vezes a correção da deformidade é conseguida com uma única osteotomia ou com a redução da fratura; o encavilhamento ósseo intramedular associado à imobilização gessada dá boa estabilidade mecânica ao sistema até que ocorra a consolidação.

Há situações em que os encurvamentos crônicos são de raio longo e não se prestam à correção feita num único ponto, havendo a necessidade de executar osteotomias em dois ou mais sítios, no mesmo osso. Após isso a reconstrução esquelética e o encavilhamento se obtêm alinhando os fragmentos osteotomizados numa seqüência alternada de concavidade e convexidade, produzindo assim, como resultante, um correto alinhamento final (Sofield e Millar).

## PERSPECTIVAS

Novos tratamentos estão sendo investigados na atualidade, abrindo outras portas para ajudar os pacientes com OI. O grupo canadense está coordenando um grande estudo duplo-cego, multicêntrico, para provar a eficácia e segurança do uso do alendronato oral nesses pacientes. Brevemente iniciar-se-á novo estudo multicêntrico usando zoledronato intravenoso. Além disso, diferentes grupos estão trabalhando para encontrar uma terapia gênica para a OI.

O desenho de novas hastes telescópicas abre também novo horizonte para melhorar a qualidade de vida das pessoas com OI. À medida que entendermos melhor as causas da enfermidade, poderemos desenvolver novas estratégias para o seu tratamento.

Esta história recém se inicia.

## REFERÊNCIAS

1. Augarten A., Laufer J., Szeinberg A., Passwell J.: Child abuse, osteogenesis imperfecta and the grey zone between them. *J Med* 24: 171-151, 1993.
2. Bawle E.V.: Osteogenesis imperfecta vs. child abuse [letter; comment]. *Am J Med Genet* 49: 131-132, 1994.
3. Barsh G.S., David K.E., Byers P.H.: Type I osteogenesis imperfecta: a nonfunctional allele for pro alpha 1 (I) chains of type I procollagen. *Proc Natl Acad Sci U S A* 79: 3838-3842, 1982.
4. Bateman J.F., Chan D., Lamande S., Mascara T., Cole W.G.: Biochemical heterogeneity of type I collagen mutations in osteogenesis imperfecta. *Ann N Y Acad Sci* 543: 95-105, 1988.
5. Rowe D.W., Shapiro J.R.: "Osteogenesis imperfecta" in Avioli LV, Krane SM, editors: *Metabolic bone disease and clinically related disorders*, 3rd ed. San Diego, Academic Press, p. 651-695, 1998.
6. Glorieux F.H., Rauch F., Plotkin H., Ward L., Travers R., Roughley P.: Type V osteogenesis imperfecta – A new form of brittle bone disease. *J Bone Miner Res* 15: 1650-1658, 2000.
7. Glorieux F., Bishop N., Travers R.: Bone histomorphometric analysis in osteogenesis imperfecta type IV: evidence for three discrete forms. *Bone* 19: 142S, 1996.
8. Glorieux F., Labuda M., Bishop N., Lanoue G., Chabot G., Travers R.: Genomic localization of a new variant of osteogenesis imperfecta to chromosome 3p22-24.1. *J Bone Miner Res* 11 (Suppl): S99, 1996.

9. Andersen P.E., Hauge M.: Osteogenesis imperfecta: a genetic, radiological, and epidemiological study. *Clin Genet* 36: 250-255, 1989.
10. Beighton P.: Osteoporosis-pseudoglioma syndrome [letter]. *Clin Genet* 29: 263, 1986.
11. Capoen J., De Paepe A., Lauwers H.: The osteoporosis pseudoglioma syndrome. *J Belge Radiol* 76: 224-225, 1993.
12. Beighton P., Versfeld G.A.: On the paradoxically high relative prevalence of osteogenesis imperfecta type III in the black population of South Africa. *Clin Genet* 27: 398-401, 1985.
13. Silience D.O., Senn A., Danks D.M.: Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 16: 101-116, 1979.
14. Paterson C.R., McAllion S., Miller R.: Osteogenesis imperfecta with dominant inheritance and normal sclerae. *J Bone Joint Surg [Br]* 65: 35-39, 1983.
15. Cole D.E., Carpenter T.O.: Bone fragility, craniosynostosis, ocular proptosis, hydrocephalus, and distinctive facial features: a newly recognized type of osteogenesis imperfecta. *J Pediatr* 110: 76-80, 1987.
16. Glorieux F.H., Rauch F., Travers R.: Osteogenesis imperfecta type VI. *Bone* 2001 (in press).
17. McPherson E., Clemens M.: Bruck syndrome (osteogenesis imperfecta with congenital joint contractures): review and report on the first North American case. *Am J Med Genet* 70: 28-31, 1997.
18. Bilginturan N., Ozsoylu S.: The results of sodium fluoride treatment in osteogenesis imperfecta. *Turk J Pediatr* 8: 129-142, 1966.
19. Castells S.: New approaches to treatment of osteogenesis imperfecta. *Clin Orthop* 93: 239-249, 1973.
20. Marini J.C., Chrousos G., Hopkins E., Reing C.M., Glorieux F.H., Gundberg C.M.: Growth hormone treatment of children with types III and IV osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 12S: S527, 1997.
21. Horwitz E.M., Prockop D.J., L.A. F., Koo W.W.K., Gordon P.L., Neel M.: Transplantability and therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal cells in children with osteogenesis imperfecta. *Nat Med* 5: 309-313, 1999.
22. Glorieux F.H., Bishop N.J., Plotkin H., Chabot G., Lanoue G., Travers R.: Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 339: 947-952, 1998.
23. Plotkin H., Rauch F., Bishop N., Montpetit K., Ruck-Gibbs J., Travers R.: Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under three years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 1846-1850, 2000.
24. Plotkin H., Montpetit K., Cloutier S., Bilodeau N., Gervais N., Rabzel M.: Gain in BMD and grip strength after one year of pamidronate treatment in 132 children with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2000 (in press).
25. Fleisch H.: Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 19: 80-100, 1998.
26. Meunier P., Vignot E.: Therapeutic strategy in Paget's disease of bone. *Bone* 17 (Suppl): 489S-491S, 1995.
27. Chapurlat R.D., Delmas P.D., Liens D., Meunier P.J.: Long-term effects of intravenous pamidronate in fibrous dysplasia of bone. *J Bone Miner Res* 12: 1746-1752, 1997.
28. Eastell R.: Treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 338: 736-774, 1998.
29. Hughes D.E., Wright K.R., Uy H.L., Sasaki A., Yoneda T., Roodman G.D.: Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res* 10: 1478-1487, 1995.
30. Plotkin L.I., Parfitt A.M., Manolagas S.C., Bellido T.: Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *J Clin Invest* 104: 1363-1374, 1999.
31. Rogers M.J., Frith J.C., Luckman S.P., Coxon F.P., Benford H.L., Monkkonen J.: Molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Bone* 24S: 73S-79S, 1999.
32. Vetter U., Pontz B., Zauner E., Brenner R.E., Spranger J.: Osteogenesis imperfecta: a clinical study of the first ten years of life. *Calcif Tissue Int* 50: 36-41, 1992.
33. Frost H.M.: Vital biomechanics: proposed general concepts for skeletal adaptations to mechanical usage. *Calcif Tissue Int* 42: 145-156, 1988.
34. Bleck E.E.: Nonoperative treatment of osteogenesis imperfecta: orthotic and mobility management. *Clin Orthop* 159: 111-122, 1981.
35. Bailey R.W., Dubow H.I.: Studies of longitudinal bone growth resulting in an extensible nail. *Surg Forum* 14: 455, 1963.
36. Fassier F., Duval P.: New concept for telescopic rodding in osteogenesis imperfecta: preliminary results. *Anais do POSNA de 2001*.