



OSTEOGÊNESE IMPERFECTA E SUAS IMPLICAÇÕES NO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DOS SUBTIPOS DA DOENÇA

YASMIM GUIMARÃES PUCCI

RESUMO

Na tentativa de compreender melhor os processos por trás dos diferentes subtipos da osteogênese imperfeita buscamos, em uma revisão bibliográfica, explicar o diagnóstico diferencial para cada subclassificação, tornando tanto o diagnóstico quanto o tratamento menos exaustivo. Sabe-se que o fator determinante para o desenvolvimento da doença é genético diferenciando-se em autossômico dominante ou recessivo. Cabendo analisar a hematopoiese identificando o erro no processo envolvendo a produção da matriz óssea e cartilagem do tipo I. Observando e enfatizando cada tipo patológico e seu avanço por meio do crescimento infanto-juvenil. Onde encontramos maiores instabilidades ósseas, o que pode ocasionar fraturas repetitivas incapacitando a reconstrução do tecido, necessitando assim de intervenções cirúrgicas. Atentamos também a lesões que acometem o feto durante o período intrauterino podendo assim investigar o cordão umbilical entre a 10^a e 12^a semana de gestação, coletando sua cartilagem e analisando-a laboratorialmente. Posteriormente ao nascimento inicia-se o tratamento, utilizando uma equipe multidisciplinar com fisioterapeuta, ortopedista, pediatra, clínico, enfermeiros e apoio com psicólogos aos pais e principalmente ao paciente, assim que possível. A Osteogênese Imperfeita (OI) é uma doença incurável, crônica e rara, caracterizada pelas inúmeras fraturas causadas por mínimo impacto. O resultado do estudo contempla os tipos II e III avaliados como prognóstico ruim, sendo o tipo II fatal na maioria dos casos ainda no período intrauterino. Os subtipos I e IV sugerem um bom prognóstico. Com isso, analisamos as subclassificações e nos deparamos com esclera azulada, baixos níveis de cálcio no sangue e perda auditiva como fatores não determinantes para a concretização do diagnóstico diferencial. Com base em exames laboratoriais podemos examinar o crescimento e desenvolvimento, assim compreendendo a fragilidade óssea, sendo crucial para diferenciar as subclassificações da osteogênese imperfeita.

Palavras-chave: Osteogênese imperfeita; subtipos; diagnóstico; tecido ósseo; fraturas.

1 INTRODUÇÃO

A osteogênese imperfeita, também conhecida como “ossos de vidro”, é uma doença que interfere na construção e modelação óssea. Com a evolução terapêutica, proporcionar uma melhor qualidade de vida tem potencial de aumentar a taxa de sobreviventes da doença, que em sua pior classificação pode ser fatal e nas formas mais brandas da patologia os indivíduos com sintomas leves tendem a ter algumas dificuldades cotidianas e locomotoras.

A doença ocorre em aproximadamente 1 em cada 15.000 a 20.000 nascimentos, com duas formas graves detectadas ao nascimento (tipos II e III). O colágeno tipo I está descrito em três cadeias polipeptídicas: duas cadeias alfa I e uma cadeia alfa II, entrelaçadas em uma hélice tripla rígida. Na estrutura normal a molécula depende da presença de uma sequência de 1.000 aminoácidos, onde a glicina é repetida a cada dois aminoácidos. Os genes COL1A1 e

COL1A2 codificam as cadeias de proteínas pro-alfa I e pro-alfa II do pro-colágeno tipo I, e localizam-se nos cromossomos 7 e 17 (BARROS, KOJIMA e FERNANDES, 2009).

Quando se trata dos subtipos dessa patologia, observa-se no tipo I uma insuficiência na produção de colágeno, por conta da diminuição do RNA alfa 110. Os tipos II, III, e IV derivam de uma mutação no RNA helicoidal alfa I e II, sendo os tipos mais graves da doença. As cadeias defeituosas não formam uma molécula de tripla hélice normalmente, alterando as sequencias adjacentes. Essa falha genética difere um aminoácido glicina por outro na fileira polipeptídica, alterando todas as cadeias esqueléticas proteicas (BARROS, KOJIMA e FERNANDES, 2009).

A função dos ossos é de proteção, locomoção e depósito de cálcio; localizados dentro dos ossos longos e na medula espinal encontramos os componentes hematológicos. A origem na hematopoiese do tecido ósseo está nas células mesenquimais capazes de suscitar células como osteoclasto, osteoblasto e osteócito, localizadas sobre a superfície dos ossos, como no perióstio, endóstio e trabéculas de cartilagem calcificada. Quando estão na fase de crescimento e reparação de fraturas as células osteoprogenitoras são mais ativas e elevam sua atividade de gerir novos osteoblastos, isso tudo em homeostasia. (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2017).

O tecido ósseo é subsequente ao tecido conjuntivo, a mineralização da matriz gera o fator dureza e o colágeno leva a flexibilidade. Sua parte orgânica é de 95% de colágeno do tipo I, glicosaminoglicanos, proteoglicanos e glicoproteínas. Na parte inorgânica encontramos íons de fosfato e cálcio que se apresentam em cristais de hidroxiapatita. Os osteoblastos são responsáveis por produzir a parte orgânica da matriz óssea, sendo encontrados na superfície do perióstio, apresentando uma característica basófila e um sistema de comunicação intercelular. Os osteócitos são originados dos osteoblastos quando sua síntese proteica cai e seu citoplasma torna-se menos basófilo. Estão localizados nas lacunas dentro do ósteon nos ossos esponjosos, onde podemos encontrar canalículos com seu interior realizando contato com as junções comunicantes (gaps), levando as moléculas de íons por todo o canal e sua principal função é a manutenção da matriz. Os osteoclastos são células grandes que derivam da consolidação de várias células do sistema fagocitário mononuclear, originam-se do monócito e macrófago (células do sistema imune), seu citoplasma é levemente basófilo e conforme vai amadurecendo torna-se acidófilo. A nutrição do tecido é por meio do endóstio e perióstio (ROSS e PAWLINA, 2021).

A construção do osso é por meio do processo de ossificação endocondral, onde a cartilagem hialina serve de molde para ele, surgindo de sítios primários. Conforme o surgimento da matriz óssea na diáfise por meio do colar periostal, e estendendo-se ao restante do osso permitindo assim que os condrócitos da cartilagem hialina sofram modificações até a apoptose, diminuindo a cartilagem. Desse modo, são formados os centros de ossificação secundários nas epífises, substituindo a cartilagem hialina por tecido ósseo, exceto na superfície articular e na placa epifisária (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2017).

Vale ressaltar o processo de reparo de fraturas, onde ocorre hemorragia e destruição da matriz. Para iniciar o reparo, deve-se remover o coágulo, esse processo é por meio dos macrófagos. Partindo do perióstio e endóstio forma-se o osso primário, derivado do tecido imaturo, pela ossificação intramembranosa e/ou endocondral. Posteriormente, forma-se o calo ósseo que está sujeito a ser substituído pela cartilagem hialina, depois torna-se osso secundário que terá a reabsorção de todo o resto para o osso ficar no formato habitual. (ROSS e PAWLINA, 2021).

Diante deste cenário é inevitável se questionar a origem da síndrome dos ossos de vidro. Principalmente, procurar compreender o quadro clínico e seus subtipos na tentativa de promoção de uma boa qualidade de vida aos portadores da doença. Tendo em vista que não é apenas uma questão de saúde, mas também social, é relatado que crianças com essa

deficiência congênita nos ossos tendem a se isolar na escola intencionalmente na tentativa de prevenir novas fraturas, privando-se de atividades normais da infância. Classificando adequadamente os subtipos podemos buscar uma intervenção mais eficaz, tanto na essência fisiológica, quanto no quadro social.

2 METODOLOGIA

Buscou-se referencial teórico em sites de cunho científico, como SCIELO®, PUBMED®, GOOGLE ACADEMICO® e SCIENCEDIRECT®. Para isso, aproveitamos artigos científicos e teses de doutorado de universidades brasileiras. Como forma de exclusão, não utilizamos artigos inferiores ao ano de 1975.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Quando se pensa em exames complementares é importante compreendermos que cada caso é específico, os pacientes portadores de uma patologia apresentando sinais e sintomas típicos. A função do médico é examinar o paciente e junto a queixa principal chegar a uma hipótese diagnóstica e se necessário utilizar exames para confirmar o quadro. A semiologia médica busca analisar o indivíduo por completo na tentativa de sanar as dúvidas e lacunas, sendo fundamental questionar a saúde dos familiares, na justificativa de que muitas doenças são genéticas e hereditárias (PORTO, 2013).

Partindo do pressuposto que por meio do ultrassom morfológico já pode haver suspeita de uma má formação óssea é realizado uma coleta da cartilagem do cordão umbilical dentre a 10ª e 12ª semana para concretização do diagnóstico do subtipo II. Nas demais classificações precisa-se compreender o processo de crescimento e amadurecimento das estruturas ósseas, que é singular a cada indivíduo.

A Sociedade Brasileira de Pediatria é responsável pela criação dos meios de análise de dados dos recém-nascidos até a adolescência. Assim, observa-se o crescimento pelo percentil e/ou escore z, uma curva que auxilia a fiscalização do peso e estatura, dentre outras medidas corporais. E, é possível determinar, obesidade, baixa estatura, baixo peso ao nascer, entre outros, e com isso suspeitar da osteogênese imperfeita BURNS *et al.*, (2017). Na tentativa de compreendermos melhor as subclassificações, Silience, Senn e Danks, os classificam-nas em 4 tipos:

➤ Tipo I- Este é o tipo mais leve da doença com a fragilidade óssea moderada. Os pacientes apresentam menores taxas de fraturas e deformidades e podem apresentar esclera azulada, surdez e dor muscular e nas articulações.

➤ Tipo II- É fatal porque, além do desenvolvimento de deformidades graves, pode causar múltiplas fraturas antes e depois do nascimento. É possível ter membros encurtados, frouxidão capsulo-ligamentar e escleras azuladas. O prognóstico nesse tipo é ruim, caso o bebê sobreviva ao parto, terá poucos dias de vida.

➤ Tipo III- Esse tipo é o mais grave e dentre os não letais. Pessoas com esse tipo apresentam sinais clínicos como: baixa estatura, cifoescoliose, crescimento/desenvolvimento lento, fraturas e diversas deformidades, face triangular e problemas de desenvolvimento dentário. Podem apresentar alteração no tórax e não necessariamente apresentam esclera azulada. Seu prognóstico é compatível com a vida.

➤ Tipo IV- Os pacientes apresentam gravidade variável e diferentes manifestações clínicas. Algumas delas são: ossos encurtados e com baixa densidade mineral, baixa estatura, escleras azuladas, fraturas posteriores ao nascimento e perda auditiva. Esse prognóstico não é limitado, os pacientes portadores desse tipo, tendem a ter um estilo de vida comum. Em alguns relatos, necessitando de auxílios de próteses em casos leves ou cadeira de rodas em casos graves.

Além das consequências supracitadas existem outras graves, como a curvatura dos

ossos, principalmente na coluna vertebral. A deficiência de colágeno afeta também a pele e os vasos sanguíneos. Outros sintomas da doença incluem dentes quebradiços, olhos azul-esbranquiçados ou cinzentos, perda auditiva, escoliose, aumento da frouxidão dos ligamentos e deformidade da base do crânio.

Um estudo de caso de Swinnen *et al.*, (2011) é relatado que a doença causa perda auditiva em pelo menos metade dos casos, podendo iniciar-se entre os 20 e 40 anos de idade. Sendo ela na maioria a perda auditiva mista com 27,5% e uma minoria na perda condutiva com 8,4% e neurosensorial com 12,5%.

Quando se trata de especificidade, o tipo I exige do profissional de saúde exames de imagem para monitorar as fraturas, densitometria óssea para se necessário intervir com medicamentos, audiometria e acompanhamento periódico para analisar o desenvolvimento.

Já no tipo III, deve-se atentar ao desenvolvimento do portador da patologia, analisando laboratorialmente os níveis de cálcio no sangue, exames de imagem focando nas fraturas e ligamentos, densitometria óssea, audiometria e além do acompanhamento médico faz-se necessário consultas com o cirurgião dentista.

No tipo IV, são realizados exames laboratoriais para analisar o cálcio no sangue, densitometria óssea, exames de imagem e acompanhamento médico com ortopedista e cirurgião.

Vale ressaltar, que é necessário um vínculo médico-paciente, visto que o tratamento é por toda a vida, e principalmente que o paciente relate tudo o que sente e observa de diferente. Por mais que haja vários estudos, a doença é rara e ainda sim há mutações de genes o que compromete a eficiência se seguirmos um padrão e não analisar todas as queixas envolvidas. Compreendemos que a classificação auxilia no diagnóstico diferencial da patologia, que em seu âmbito clínico são necessários um conjunto de sinais e sintomas típicos de cada subclassificação.

4 CONCLUSÃO

Com base nos resultados discutidos observa-se que características como esclera azulada, níveis baixos de cálcio no sangue ou mesmo a perda auditiva não permitem o diagnóstico diferencial dos diferentes tipos da patologia, uma vez que podem ser encontrados em mais de um deles. Por outro lado, a taxa de fraturas e deformidades ósseas são essenciais para se diferenciar os subtipos de osteogênese imperfeita. Sendo que os tipos II e III estão classificados como mal prognóstico, o tipo II é fatal.

Compreendemos que em alguns tipos a doença não é incapacitante e pode levar a uma vida longa, como nos tipos I e IV, com tratamento adequado. Os pacientes podem viver com uma limitação funcional da locomoção, não sendo impedidos de dirigir, trabalhar, estudar, entre outras coisas. Deve-se atentar à continuidade do tratamento, onde faz-se necessário o acompanhamento periódico ao fisioterapeuta, ortopedista e cirurgião dentista, sem descartar a possibilidade de tomar medicamentos durante toda a vida, ou mesmo, passar por procedimentos cirúrgicos.

Agradecimento:

Gostaria de prestar meus sinceros agradecimentos ao orientador que me auxiliou nesse projeto Prof. Me. João Rodolfo Tuckumantel Valim. Obrigada pela paciência e tempo para rever as várias versões.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRIZOLA, E.; ZAMBRANO, M. B.; PINHEIRO, B. S.; VANZ, A. P.; FÉLIX, T. M.
Características clínicas e padrão de fraturas no momento do diagnóstico de osteogênese

imperfeita em crianças. **Rev. paul. pediatr.**, São Paulo, v. 35, n. 2, p. 171-177, June 2017.

BYERS, P. H.; WALLIS, G. A.; WILLING, M. C. Osteogenesis imperfecta: translation of mutation to phenotype. **Journal of Medical Genetics**, London, v. 28, n. 7, p. 433-442, jul. 1991.

BURNS, D. A. R. *et al.*; **Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria**, 4ª edição, Barueri, SP: Manole, 2017.

FILHO, T. E. P. B.; KOJIMA, FERNANDES, K. E.; T. D. **Casos clínicos em ortopedia e traumatologia: guia prático para formação e atualização em ortopedia**. Barueri, SP: Manole, 2009.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. 13ª edição. Rio de Janeiro - RJ: Guanabara Koogan, 2017.

MORON, ANTÔNIO FERNANDES; CAMANO, LUIZ; JÚNIOR, LUIZ KULAY. **Obstetrícia**. Barueri, SP: Manole, 1824 p., 2011.

PAWLINA, W.; ROSS M. H. **Ross histologia texto e atlas**. 8 Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1037 p., 2021.

PORTO, C. C. **Semiologia Médica** - 7ª Edição. Editora Guanabara Koogan. 2013.

SILLENCE, D. O.; SENN, A.; DANKS, D. M. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. **Journal of medical genetics**, 16(2), 101–116. 1979.

SWINNEN, F. K.; COUCKE, P. J.; DE PAEPE, A. M.; SYMOENS, S.; MALFAIT, F.; GENTILE, F. V.; SANGIORGI, L.; D'EUFEMIA, P.; CELLI, M.; GARRETSSEN, T. J.; CREMERS, C. W.; DHOOGE, I. J.; & DE LEENHEER, E. M. Osteogenesis Imperfecta: the audiological phenotype lacks correlation with the genotype. **Orphanet journal of rare diseases**, 6, 88.