

OSTEOGÊNESE IMPERFEITA: RELATO DE CASO E PROTOCOLOS DE TRATAMENTO

IMPERFECT OSTEOGENESIS: CASE REPORT AND TREATMENT PROTOCOLS

FÁBIO LOPES DE CAMARGO, GABRIEL JOÃO FRANCISCO SOUZA, GABRIELLA DE FIGUEIREDO RODRIGUES, TÚLIO ROMANO TRONCOSO CHAVES

RESUMO

A osteogênese imperfeita é uma patologia de causa genética, relacionada a mutações que ocorrem nos genes responsáveis pela produção de colágeno, cuja principal característica é a fragilidade dos ossos, podendo levar o prejuízo da pele, vasos sanguíneos e do crescimento corporal. Rara, grave e pouco conhecida, as manifestações clínicas variam de acordo com o grau e a intensidade do tipo da desordem instalada, tais como o encurvamento dos ossos, fragilidade dos dentes, desvio da coluna, problemas auditivos, baixa estatura, dificuldade de locomoção, além de possíveis complicações pulmonares e cardíacas. Por décadas, o tratamento desta doença limitou-se às medidas conservadoras, com reduzida atividade físicas e eventuais correções cirúrgicas das deformidades. Relato de uma criança com osteogênese imperfeita submetidas a tratamento endovenoso com pamidronato dissódico com a posologia de 1 mg/kg uma vez a cada dois meses e avaliado a ocorrência de novas fraturas após o início do tratamento. Não apresentou novas fraturas após o início do tratamento, não demonstrando reação clínica a medicação.

DESCRIPTORES: COLÁGENO, FRATURAS, PAMIDRONATO DISSÓDICO, DOENÇA DOS OSSOS DE CRISTAL, DOENÇA DE LOBSTEIN.

ABSTRACT

Imperfect osteogenesis is a pathology of genetic cause, related to mutations that occur in the genes responsible for the production of collagen, whose main characteristic is the fragility of the bones, which can lead to damage to the skin, blood vessels and body growth. Rare, severe and little known, clinical manifestations vary according to the degree and intensity of the type of disorder installed, such as the curving of the bones, fragility of the teeth, spinal deviation, hearing problems, short stature, difficulty in walking, in addition to possible pulmonary and cardiac complications. For decades, the treatment of this disease has been limited to conservative measures, with reduced physical activity and possible surgical corrections of deformities. Case report of a child with imperfect osteogenesis who underwent intravenous treatment with disodium pamidronate with a dose of 1 mg / kg once every two months and assessed the occurrence of new fractures after the start of treatment. No new fractures after the start of treatment, showing no clinical reaction to the medication.

KEYWORDS: COLLAGEN, FRACTURES, DISODIUM PAMIDRONATE, CRYSTAL BONE DISEASE, LOBSTEIN'S DISEASE.

INTRODUÇÃO

Osteogênese imperfeita (OI) por definição é uma desordem genética causadora de um aumento na fragilidade óssea conjuntamente com uma diminuição da massa óssea¹, foi descrita cientificamente pela primeira vez no final do século XVIII².

Estima-se que OI afete cerca de um a cada 10.000 - 20.000 nascidos. Esses indivíduos tem maior mortalidade por problemas respiratórios, gastrointestinais e traumáticos³. Isso se deve a mutações em genes relacionados a produção

do colágeno tipo I⁴. Tal anormalidade é causada em cerca de 90% dos casos por uma herança autossômica dominante nos cromossomos 17q e 7q, que causa mutação nos genes COL1A1 e COL1A2. O primeiro responsável pela produção da cadeia $\alpha 1$ e o segundo responsável pela produção da cadeia $\alpha 2$. Desta forma as mutações no gene COL1A1 são mais deletérias pois afeta dois terços de cada fibra de colágeno que são, normalmente, compostas por 2 cadeias $\alpha 1$ e 1 cadeia $\alpha 2$.

RELATO DE CASO

Paciente feminino, diagnosticada por pediatra da maternidade logo após parto normal com fratura bilateral de clavícula, fêmur, e a direita antebraço, úmero e costelas (figura 1). Conduzida para serviço de urgência e emergência ortopédica, onde foi imobilizada devido a fraturas, orientado sobre possível diagnóstico e encaminhada para serviço ambulatorial de osteometabolismo.

Criança chega ao ambulatório com dois meses de vida, já sem imobilização, sem deformidades aparente, mãe nega que criança sinta dor ao manuseio, nega novas fraturas, nega traumas após nascimento. Refere ter realizado pré-natal completo, sem intercorrências graves. Durante exame físico foi observado esclera azulada, as fraturas ao nascimento estavam consolidadas nas radiografias.

O diagnóstico clínico foi fechado como Osteogênese imperfeita e pela classificação de Silence, a qual discutiremos mais a frente, foi o tipo III devido as múltiplas fraturas ao nascimento. Foram então solicitados exames laboratoriais como: creatinina, 25-OH vitamina D, fosfatase alcalina, PTH, cálcio, 1,25 vitamina D na tentativa de buscar outros diagnósticos diferenciados.

Iniciado protocolo do serviço após a constatação laboratorial normal com a administração intravenosa de pamindronato com a posologia de 1 mg/kg diluídos em cerca de 10 ml de soro fisiológico 0,9% uma vez a cada 2 meses. A dose anual do pamindronato corresponderia então 6 mg/kg por ano. Durante as consultas de retorno era questionado se o paciente sofreu novas fraturas e se havia apresentado reação após a administração do pamindronato.

Durante os 2 anos seguintes em nenhum momento os pais relataram algum tipo de sintoma após uso da medicação, referiram diversas quedas corriqueiras ocorridas com a criança e não relataram em momento algum novas fraturas ou buscas por pronto socorro ortopédico para averiguação de fratura.

DISCUSSÃO

É importante deixar claro que a osteogênese imperfeita não é uma doença única, mas sim um grupo de patologias associadas com a deficiência do colágeno levando a fragilidade óssea⁶, com genes que diminuem a produção de colágeno expressando doenças menos severas do que aqueles que produzem moléculas estruturalmente anormais⁵. Apesar de ser uma doença genética o diagnóstico é eminentemente clínico e radiológico.

As características clínicas e a severidade destas são amplas e dependem de cada tipo de OI, no entanto os sinais e sintomas mais comuns são a fragilidade óssea, representada pelas fraturas de ossos longos, sobretudo do lado convexo, deformidades esqueléticas, muitas das vezes decorrente do processo de consolidação dessas fraturas, esclera azulada, perda de audição, dentinogênese imperfeita, sudorese, baixa densidade mineral óssea^{5,6}.

Muitas das vezes a suspeita inicial que leva a investigação da doença é devido a múltiplas fraturas ou fraturas ocasionadas por traumas de baixa energia. Apesar disso, é importante salientar que mesmo com tantas alterações ósseas os pacientes com OI apresentam tempo de consolidação de fraturas normais, sem aumento do índice de pseudoartrose⁷.

Radiograficamente temos um atraso na ossificação dos ossos do crânio dando um aspecto que recebe o nome de osso wormiano, a cabeça tem o formato de cogumelo, a coluna vertebral devido a múltiplas fraturas apresenta níveis variados de cifose, em casos severos há uma consolidação em pipoca principalmente em ossos longos⁷. E formação de calo ósseo exuberante, principalmente no tipo V, o que em alguns casos pode ser confundida com osteossarcoma⁸.

Atualmente a classificação clássica de osteogênese imperfeita ainda é feita com base em uma publicação de 1979 na qual Silence et al classifica pacientes portadores de Osteogêneses imperfeita em quatro grupo de acordo com a clínica e achados radiográficos apresentados (figura 2).



Figura 1: Radiografias em antero-posterior da bacia e cotovelo direito, evidenciando fratura bilateral de clavícula, fêmur, e a direita antebraço, úmero e costelas.

Tipo	Severidade	Características Típicas	Mutações
I	Deformidades leves	Estatuta normal ou BE leve; esclera azulada e sem dentinogênese imperfeita	Stop códon prematuro COL1A1
II	Letalidade perinatal	Múltiplas fraturas de costelas e ossos longos ao nascimento; deformidades pronunciadas; esclera azulada	Subst glicina no COL1A1 ou COL1A2
III	Deformidades severas	BE grave; face triangular e escoliose severa; esclera azulada e dentinogênese imperfeita	Subst glicina no COL1A1 ou COL1A2
IV	Deformidades moderadas	BE moderada; escoliose leve a moderada; dentinogênese imperfeita; esclera branca ou azulada	Subst glicina no COL1A1 ou COL1A2
V	Deformidades moderadas	BE leve a moderada; deslocamento da cabeça do rádio; membrana interóssea mineralizada; calo hiperplásico; esclera branca; dentinogênese imperfeita ausente	desconhecida
VI	Deformidades moderadas a severas	BE moderada; escoliose; acúmulo de tecido ósseo osteóide; osso lamelar com padrão de escama de peixe; esclera branca e dentinogênese imperfeita ausente	desconhecida
VII	Deformidades moderadas	BE leve; úmero e fêmur encurtado; coxa vara; esclera branca; sem dentinogênese imperfeita	CRTAP
VIII	Deformidades severas	BE grave; mineralização deficiente; peito em forma de barril	LEPRE

Figura 2 – Classificação de Silence modificada.

O tipo I caracterizado pela esclera azulada, estatura normal e ligada a uma herança dominante autossômica, o tipo II caracterizado por ser uma doença perinatal letal, tipo III com deformidades progressivas e graves, com crianças de extrema baixa estatura e padrão autossômico recessivo, sendo esse o tipo mais grave compatível com a vida. Tipo IV com padrão dominante autossômico, porém sem alteração na esclera apresentando menores deformidades e alterações na estatura^{2,3}.

Assim podemos notar o padrão heterógeno da doença. Tradicionalmente a maioria dos médicos classifica a OI dentro desses quatros grupos que leva em conta as características clínicas e radiológicas, no entanto há novos tipos de OI sendo o último classificado até o momento o tipo XIV, estes novos tipos são diferenciados pelo local do defeito no gene e não são mutualmente exclusivos, o que pode causar confusão em alguns momentos⁴.

O tratamento tido como padrão para OI foi publicado em 1998 por Glorieux et al. e baseado nas doses utilizadas para tratamento de doença de Paget em adultos correspondendo a 1 mg por kg de peso corporal por ciclo. Tal tratamento consiste em Pamidronato dissodico diluído em 250-500ml de solução salina isotônica e administrada lentamente via endovenosa por um período de 4 horas por três dias consecutivos de 4 em 4 meses, associado com ingestão de 800 a 1000 mg de cálcio diária e suplementação de no mínimo 400 UI de vitamina D⁹.

O pamidronato dissódico é um fármaco da classe dos bifosfonatos, análogo ao pirofosfato, que atua inibindo a reabsorção óssea mediada por osteoclastos de diversas maneiras. O fármaco se deposita na superfície óssea, onde será fagocitado por precursores do osteoclasto e através da inibição do ácido mevalônico essencial para a produção do colesterol que compõem a citoesqueleto do osteoclasto levando assim a um processo de apoptose¹⁰.

A molécula de bifosfonato também se liga a enzimas ATP dependentes inibindo a atividade osteoclastica. Ao inibir a ação do osteoclasto há uma diminuição do turnover ósseo e um maior depósito de cálcio no osso, além desses mecanismos os bifosfonatos se ligam ao cálcio estabilizando-o na matriz óssea¹⁰. Vale salientar que o uso de pamidronato não irá alterar a qualidade do osso, que continuará com deficiência de colágeno, no entanto há um aumento na densidade mineral aumentando desta forma a resistência óssea^{9,10}.

Os bifosfonatos são considerados medicamentos seguros e com poucos efeitos colaterais, o mais comum dos efeitos colaterais é a intolerância gastrointestinal o que em alguns casos até mesmo contra indica o uso via oral dos mesmos. Já os bifosfonatos administrados por via endovenosa os sintomas mais recorrentes são os "influenza like" descritos como sintomas gripais, como febre, astenia, mialgia com duração de poucos dias¹¹ e com boa resposta a paracetamol. Além disso,

há descrições na literatura de nefrotoxicidade relacionada a dose e ao tempo de infusão do bifosfonato IV¹², se apresentando como necrose tubular aguda ou glomerulosclerose focal e segmentar²⁰.

Outro efeito colateral ao uso de bifosfonatos é a Osteonecrose de mandíbula, que consiste em uma área de exposição óssea na região maxilar que não ocorre resolução do quadro após 8 semanas de diagnóstico e tratamento, o diagnóstico é clínico e a fisiopatologia ainda não é bem compreendida, estima-se que incidência 0,7/100.000 pessoas/ ano de exposição. São também citados na literatura: hipocalcemia, síndrome de Steven-Johnson, fibrilação atrial, tais eventos são raros, porém é necessário o conhecimento dos mesmos por parte do médico que irá prescrever tal classe de medicamentos^{13,14,15}.

Em nosso serviço iniciamos um protocolo que consiste em realizar a administração intravenosa de pamidronato com a posologia de 1 mg/kg diluídos em cerca de 10 ml de soro fisiológico 0,9% uma vez a cada dois meses. A dose anual do pamidronato corresponderia então 6 mg/kg por ano. Foi utilizado esse protocolo para o tratamento de três pacientes do nosso ambulatório de osteometabolismo, com as idades de 0, 3 e 11 anos e a classificação segundo Silence 3, 1A e 1B respectivamente. Todos apresentaram no mínimo 4 fraturas de baixa energia ao longo da vida, sendo que a criança com classificação tipo 3 de Silence é a apresentada neste trabalho. Todas as 3 fizeram o tratamento pelo período de 2 anos e nenhuma apresentou fraturas até o presente momento.

Uma das vantagens do protocolo do serviço em relação ao protocolo canadense é não haver necessidade da internação do paciente para administração do medicamento uma vez que este pode ser administrado em unidade hospitalar e o paciente liberado logo após, diminuindo desta forma gastos hospitalares e onerando menos o sistema público de saúde.

Outra vantagem, por se tratar de crianças há sempre a necessidade dos pacientes estarem acompanhados por seus cuidadores e estes necessitariam de se ausentarem das atividades laborais por no mínimo três dias a cada quatro meses para acompanhar os pacientes durante o tratamento, enquanto que no protocolo utilizado no serviço esse número de dias afastado pode ser reduzido em um dia a cada dois meses, diminuindo em cerca de 50% o número de dias afastado do trabalho.

Ademais, é importante em salientar a dose total anual do pamidronato comparando os protocolos, enquanto que o protocolo canadense, que é o mesmo protocolo do ministério da saúde¹⁶, a dose anual é de 9 mg/kg ao ano⁹, o protocolo utilizado em nosso serviço é de 6mg/kg ao ano, com um dosagem anual menor é de se esperar que ocorra uma diminuição nos eventos adversos do medicamento, tanto que em nenhum momento do tratamento foi descrito em prontuário

eventos adversos ou a necessidade do uso de medicações após a administração do pamidronato^{18,20}.

No entanto ao diminuir a dosagem anual do fármaco há uma preocupação em relação a manutenção dos resultados obtidos com o protocolo canadense. Em 2015, Palomo et al. utilizando um protocolo de tratamento de osteogênese imperfeita com a infusão intravenosa de 2 mg/kg de pamidronato a cada quatro meses demonstrou resultados similares de melhora em densitometrias ósseas da coluna lombar comparando com trabalhos onde foi utilizado protocolo canadense, apesar disso o trabalho não chegou a concluir se houve ou não uma diminuição da taxa de fraturas com esse protocolo, porém foi observado que durante o seguimento de um ano dos participantes cerca de 67% deles não apresentaram fraturas^{17,19}.

Em relação ao protocolo do nosso serviço, o protocolo apresentado por Palomo et al. apresenta a vantagem da necessidade de menos idas à hospitalar, o que representaria um custo ainda menor ao paciente e ao sistema de saúde. No entanto ao dobrar a dose de infusão e a concentração do pamidronato era de se esperar uma maior taxa de efeitos adversos. Houve um aumento dos níveis séricos de creatinina de cerca de 2%, enquanto que no protocolo canadense normalmente há um decréscimo de 3% nas primeiras 24 horas após a administração do medicamento, porém após o primeiro ano de seguimento não foi visto alterações significativas nos níveis de creatinina^{17,18}.

Visando obter menos efeitos colaterais foi optado em nosso serviço o aumento da frequência das doses em detrimento da concentração quando comparado com o protocolo de Palomo et.al, criando assim um protocolo mais seguro em relação a este e com menos gastos em relação ao protocolo canadense¹⁷. Um dos desafios no tratamento das doenças crônicas é a aderência do paciente ao tratamento proposto.

O aprimoramento e continua busca por métodos e protocolos para melhorar essa aderência é essencial a um bom médico dessa forma o protocolo proposto visa a diminuir o tempo de internação do paciente, além disso, diminuindo dos custos para o hospital e ao sistema de saúde. No entanto devido a reduzido número de pacientes expostos a esse protocolo é difícil chegar a conclusões sobre uma real diminuição na taxa de fraturas, sendo necessários assim novos estudos com amostragens maiores.

REFERÊNCIAS

1. Silience DO; Senn A; Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet.* 1979 (16). p: 101–116
2. Peltier LF. The congenital osteomalacia. Olaus Jacob Ekman. *Clin Orthop Relat Res.* 1981. p: 3–5.
3. Folkestad L; Hald JD; Canudas-Romo V. Mortality and causes of death in patients with osteogenesis imperfecta: a register-based nationwide cohort study. *J Bone Miner Res.* 2016 (31). p: 2159–2166.
4. Van Dijk FS; Silience DO. Osteogenesis imperfecta: Clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet Part A.* 2014. p:1–12.

5. Dwan K; Carrie AP; Steiner RD; Basel D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014. p:1–57.
6. Ablin DS. Osteogenesis imperfecta: a review, *Can Assoc Radiol J*. 1998. 49. p:1-110.
7. Goldman AB; Davidson D; Pavlov H. "Popcorn" calcifications: a prognostic sign in osteogenesis imperfecta, *Radiology* 1980. p:136-351.
8. Glorieux FH; Rauch F; Plotkin H. Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease, *J Bone Miner Res* 2000. 15. p:1620-1650.
9. 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. p:947–952.
10. Drake MT; Clarke BL; Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc*. 2008. 83(9). p:1032-1045.
11. Abrahamsen, B. Adverse Effects of Bisphosphonates. *Calcified Tissue Intern*. 2010 86(6). p:421–435.
12. Perazella, MA; Markowitz GS. Bisphosphonate nephrotoxicity *Kidney International*, Volume 74, Issue 11, p: 1385 – 1393.
13. Khosla S; Burr D; Cauley J; Dempster DW; Ebeling PR; Felsenberg D; Gagel RF; Gilsanz V; Guise T; Koka S; McCauley LK; McGowan J; McKee MD; Mohla S; Pendrys DG; Raisz LG; Ruggiero SL; Shafer DM; Shum L; Silverman SL; VanPoznak CH; Watts N; Woo SB; Shane E. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2007. 22. p:1479–1491.
14. Morag Y; Morag-Hezroni M; Jamadar DA; Ward BB; Jacobson JA; Zwetchkenbaum SR; Helman J. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a pictorial review. *Radiographics*. 2009. 29. p:1971–1984
15. Durie BGM; Katz M; Crowe J. Osteonecrosis of the jaws and Biphosphonates. *N Eng J Med* 2005. p:353: 99.
16. Terapêuticas & Imperfeita, P. C. E. D. O. Nº 244, quarta-feira, 22 de dezembro de 2010. 11. p:1677-7042.
17. Palomo T; Andrade MC; Peters BS. Evaluation of a Modified Pamidronate Protocol for the Treatment of Osteogenesis Imperfecta. *Calcif Tissue Int*. 2016. p:42-48.
18. Thomas IH; DiMeglio LA. Advances in the Classification and Treatment of Osteogenesis Imperfecta. *Curr Osteoporos Rep*. 2016. 14. p: 1–9.
19. Markowitz GS; Appel GB; Fine PL; Fenves AZ; Loon NR; Jagannath S; Kuhn JA; Dratch AD; D'Agati VD. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate. *J Am Soc Nephrol*. 2001. 12. p:1164–1172.
20. Forlino A; Cabral WA; Barnes AM. New perspectives on osteogenesis imperfecta, *Nat Rev Endocrinol* 2001. 7. p:540-552.