

TERAPIA COM TERIPARATIDA PARA FRAGILIDADE ÓSSEA NA OSTEOGÊNESE IMPERFEITA DO TIPO I: RELATO DE CASO

TERIPARATIDE THERAPY FOR BONE FRAGILITY IN OSTEogenesis IMPERFECTA TYPE I: CASE REPORT

SAMIR CUNHA COURY, TALYSSA JUNQUEIRA ARANTES, ANTONINO CAETANO DE SOUZA NETTO, FREDERICO BARRA DE MORAES, LINDOMAR GUIMARÃES OLIVEIRA, FÁBIO LOPES DE CAMARGO

RESUMO

Relata-se caso de paciente masculino, 30 anos, com múltiplos episódios de fraturas desde o nascimento. A doença em tese é a Osteogênese Imperfeita, afecção rara e hereditária, que causa fragilidade óssea. O acompanhamento farmacológico com Teriparatida, 20 microgramas subcutâneo, 1 dose por dia, por dois anos, visou a prevenção de novas fraturas e a estimulação na formação de osteoblastos, pois houve falha terapêutica com o uso do alendronato por dois anos. Ao término do tratamento com teriparatida o paciente não apresentou fraturas por um período de dois anos.

DESCRITORES: OSTEOGÊNESE IMPERFEITA; TERIPARTIDA; FRAGILIDADE ÓSSEA.

ABSTRACT

We report a case of a male patient, 30 years old, with multiple episodes of fractures since birth. The disease in the thesis is the Osteogenesis imperfecta, a rare and hereditary condition, that causes bone fragility. Pharmacological follow-up with Teriparatide, 20 micrograms subcutaneously, 1 dose per day for two years, aimed at the prevention of new fractures and stimulation of osteoblast formation, since there was a therapeutic failure with the use of alendronate for two years. At the end of treatment with teriparatide the patient did not present fractures for a period of two years.

KEYWORDS: OSTEogenesis IMPERFECTA; TERIPARTIDA; BONE FRAGILITY

INTRODUÇÃO

A Osteogênese Imperfeita (OI), habitualmente referida como "doença dos ossos de vidro", é uma enfermidade genética rara do tecido conjuntivo. A maioria dos pacientes possui mutações autossômicas dominantes que acometem os genes do colágeno tipo 1, resultando na sua produção anormal e, consequentemente, à fragilidade óssea ⁽¹⁾. É a doença hereditária mais comum de fragilidade óssea ⁽²⁾ e também uma condição crônica que apresenta desafios tanto para adultos quanto para crianças e seus familiares ⁽³⁾.

A manifestação clínica primária envolve ossos com baixa massa óssea, e diminuição da resistência óssea e também por alteração da matriz orgânica do osso pelo defeito do colágeno, resultando em fraturas e deformidades dos ossos

longos e da coluna vertebral, com substancial deficiência no crescimento ⁽⁴⁾.

Várias terapias foram sugeridas para o tratamento de OI, incluindo: Bisfosfonatos, denosumabe, Teriparatida, e menos frequentemente, hormônio de crescimento como terapia única ou em combinação com outros tratamentos e transplante de medula óssea ^(5,6). A Teriparatida, em especial, é uma terapia anabólica óssea que aumenta a remodelação dos ossos, formação e densidade, além de reduzir riscos de fratura e, por isso, está sendo utilizada para o tratamento da OI somente em adultos ⁽⁷⁾.

Desse modo, este relato tem como objetivo descrever um caso de Osteogênese Imperfeita com falha no uso de Bisfosfonatos e a substituição por Teriparatida para evitar novas fraturas.

RELATO DE CASO

Paciente, 30 anos, masculino, procedente de Goiânia, portador de Osteogênese Imperfeita do Tipo I. Relata que desde o nascimento apresentou fraturas bilaterais das clavículas, antebraços e fêmur direito. Ademais, já contabilizou até o momento uma série de seis fraturas. Ao exame clínico, a inspeção confirma que o paciente consegue deambular bem, sem auxílio de muletas e sem claudicação evidente. Além disso, apresenta deformidades leves nos quatro membros, sem comprometimento funcional. Para mais, evidenciou-se escleras azuladas, dentinogênese imperfeita e surdez que são manifestações características da doença (figura 1).



Figura 1: Aspectos clínicos do paciente com Osteogênese Imperfeita Tipo 1, evidenciando escleras azuladas (A), dentinogênese imperfeita (B) e surdez (C).

O paciente não realizou tratamento com pamidronato na infância e adolescência, e foi tratado na fase adulta com Alendronato Sódico 70mg uma vez por semana via oral por dois anos (2012-2013). Entretanto, no início de 2014, apresentou fratura cominutiva do punho direito após queda da própria altura com a mão espalmada, evidenciando desvio dorsal de 20° e fragilidade óssea (Figura 2).



Figura 2 - Radiografia do punho direito em Ântero-Posterior (A) e em Perfil (B), apresentando fratura do rádio distal, após queda da própria altura com a mão espalmada, cominutiva, encurtamento radial, desvio dorsal de 20° e fragilidade óssea.

O paciente foi submetido à cirurgia sendo realizada redução aberta e fixação interna com placa de apoio volar bloqueada e parafusos associados a dois fios de Steimann no processo estilóide do rádio para maior estabilidade (Figura 3).

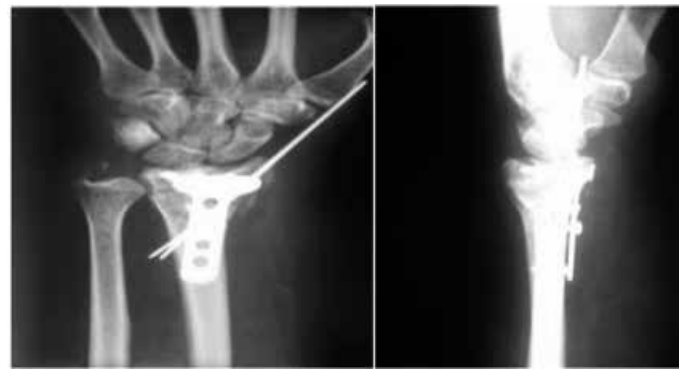


Figura 3- Radigrafia do punho direito em Ântero-Posterior (A) e em Perfil (B), evidenciando tratamento cirúrgico com estabilidade absoluta, redução aberta com placa volar e parafusos, associada a dois fios de steimann no estiloide do rádio.

A densitometria óssea realizada após a cirurgia evidenciou baixa massa óssea para idade sendo prescrito Teriparatida 20 microgramas subcutâneo, 1 dose por dia, durante 2 anos para o tratamento de fragilidade óssea com o objetivo de evitar novas fraturas por traumas mínimos. A recuperação pós-operatória foi com amplitude de movimento semelhante ao lado não fraturado. E atualmente, o paciente não apresentou mais nenhuma fratura e retornou à sua rotina.

DISCUSSÃO

A Osteogênese Imperfeita foi primeiramente descrita por Willen Vrolik, Professor da Universidade de Amsterdã, no ano de 1849, o qual relatou os sinais característicos em recém-nascidos com múltiplas fraturas e constatou que era uma doença genética definida por intensa fragilidade óssea (8). A prevalência de OI é de 1 para cada 200.000 indivíduos, ocorrendo um caso em cada 15.000 à 20.000 nascimentos (9). O aspecto fenotípico varia desde poucas fraturas até a letalidade perinatal (10).

A classificação da OI proposta em 1979 por David Sil- lence, tem sido referência há décadas no meio acadêmico e profissional. Sil- lence compara a enfermidade catalogando-a em quatro tipos: Tipo I, é caracterizada por esclerações azuladas, estatura quase normal e perda de audição de início tardio, e dentinogênese imperfeita; Tipo II, é uma forma perinatalmente letal; Tipo III, é uma variedade mais grave de deformação progressiva; e Tipo IV, que é caracterizado por esclera branca, baixa estatura, deformidade óssea e dentinogênese imperfeita, que é mais grave do que o tipo I, mas menos grave que tipo II e tipo III. Essa classificação é baseada em apresentação clínica, características radiográficas e padrões de herança (4).

Estudos histomorfométricos evidenciaram que a diminuição da massa óssea é refletida por uma diminuição da largura cortical e do volume ósseo esponjoso em crianças que possuem OI clássica (4). Vale ressaltar que características secundárias

associadas podem estar presentes, má oclusão, invaginação basilar, escoliose, comprometimento da função pulmonar, anormalidades da válvula cardíaca, fraqueza muscular e frouxidão ligamentar ⁽⁴⁾. O diagnóstico de OI geralmente depende da apresentação clínica, incluindo pré-natal, fraturas e história familiar. Além disso, o diagnóstico pode ser confirmado por testes genéticos que identificam alterações autossômicas dominantes nos genes COL1A1 e COL1A2 ⁽⁴⁾.

O tratamento habitual envolve a abordagem multidisciplinar, incluindo medicamentos, cirurgias e terapias de reabilitação ⁽¹¹⁾. Os objetivos do tratamento são diminuir a incidência de fratura, aliviar dor óssea, promoção da mobilidade e crescimento e melhorar a independência do paciente. A maioria das abordagens farmacológicas utilizadas até o momento foram inicialmente desenvolvidas para o tratamento de osteoporose, e visam aumentar a massa óssea inibindo a atividade de osteoclastos ou aumentando a formação óssea por osteoblastos. Em relação à nutrição, indica-se a ingestão de cálcio e vitamina D ⁽¹⁰⁾.

A terapia com bisfosfonatos têm-se tornado o pilar da terapia em pacientes com OI. Os bisfosfonatos mais usados são: pamidronato, alendronato, risedronato e ácido zoledrônico. Em suma, o tratamento aumenta a massa óssea total, e pode reduzir o risco de fraturas, em especial para pacientes pediátricos já que evidenciou menos efeito em pacientes adultos com OI ⁽¹⁰⁾. Logo, vale ressaltar que o nosso paciente deveria ter sido tratado na infância, mas não foi, por falta de orientação na época.

Por fim, outra terapia que tem sido prescrita como alternativa no tratamento de OI é a teriparatida, análogo do hormônio da paratireoide, com uso aprovado inicialmente em pacientes com osteoporose. Em 2014, realizou-se o primeiro estudo usando teriparatida em pacientes com OI, no qual o resultado comprovou aumento da Densidade Mineral Óssea somente em pacientes com OI leve, ou seja, aqueles pacientes com poucas fraturas ou deformidades. A Teriparatida estimula tanto a formação como a reabsorção óssea. Devido a preocupações para possíveis efeitos indesejáveis a longo prazo, como osteosarcoma, foi solicitado que a duração do tratamento deve limitar-se a 24 meses e também ser prescrito somente para pacientes adultos.

Em suma, estudos recentes afirmam que essa medicação ocasiona um efeito positivo na formação óssea e uma diminuição dos riscos de fraturas, com redução relativa de riscos na OI de até 85% para fraturas vertebrais e 40-60% para fraturas não vertebrais dependendo do estudo ^(10, 12).

BIBLIOGRAFIA

1. Bourgeois AB, Aubry-Rozier B, Bonafé L, Laurent-Applegate L, Pioletti DP, Zambelli PY. Osteogenesis imperfecta- from diagnosis and multidisciplinary treatment to future perspectives. *Swiss Medical Weekly*. 2016;146:1-15.

2. Taurinis S, Dede AD. Osteogenesis Imperfecta-a clinical update. *Metabolism Clinical and Experiment*. 2017;17:1-35.
3. Wiggins S, Kreikemeier R. Bisphosphonate therapy and osteogenesis imperfecta: The lived experience of children and their mothers. *Journal for Specialists in Pediatric Nursing*. 2017;12192:1-7.
4. Marini JC, Forlino A, Bächinger HP, Bishop NJ, Byers PH, Paepe A, et al. Osteogenesis imperfecta. *NATURE REVIEWS*. 2017;3:1-19.
5. Idolazzi L, Fassio A, Viapiana O, Rossini M, Adami G, Bertoldo F, et al. Treatment with neridronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: Data from open-label, not controlled, three-year Italian study. *Elsevier Inc*. 2017;103:144-9.
6. Uehara M, Nakamura Y, Takahashi J, Kamimura M, Ikegami S, Suzuki T, et al. Efficacy of denosumab for osteoporosis in three female patients with osteogenesis Imperfecta. *Tohoku University Medical Press*. 2017;242:115-20.
7. Orwoll ES, Shapiro J, Veith S, Shapiro Y, Lapidus J, Vanek C, et al. Evaluation of teriparatide treatment in adults with osteogenesis imperfecta. *The Journal of Clinical Investigation*. 2014;124:491-8.
8. Baljet B. Aspects of the history of Osteogenesis imperfecta. *Elsevier Inc*. 2002;184.
9. Santili C, Akkari M, Waisberg G, Bastos Júnior JOC, Ferreira MW. Avaliação clínica, radiográfica e laboratorial de pacientes com osteogênese imperfeita. *Rev Assoc Med Bras*. 2005;51:214-20.
10. Marom R, Lee Y, Grafe I, Lee B. Pharmacological and Biological Therapeutic Strategies for Osteogenesis Imperfecta. *American Journal of Medical Genetics*. 2016:1-17.
11. Kreikemeier RM, Gosnell H, Halbur LM, Rush ET. A retrospective review of initial bisphosphonate infusion in an inpatient vs. outpatient setting for bisphosphonate naïve patients. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2017;16:1-6.
12. Mäkitie RE, Kämpe AJ, Taylan F, Mäkitie O. Recent Discoveries in Monogenic Disorders of Childhood Bone Fragility. *Current Osteoporosis Report*. 2017;4:303-10.