



# Osteogénese Imperfeita e alterações oculares



Débora Pereira | Mariana de Sá | Patrícia Monteiro | Patrícia Firmino | Paula Silva|

Ilda Maria Poças

# Introdução

- Pretende-se caracterizar a Osteogénese Imperfeita (OI) :

- Origem;
- Divisão por tipos;
- Epidemiologia;
- Tratamento;

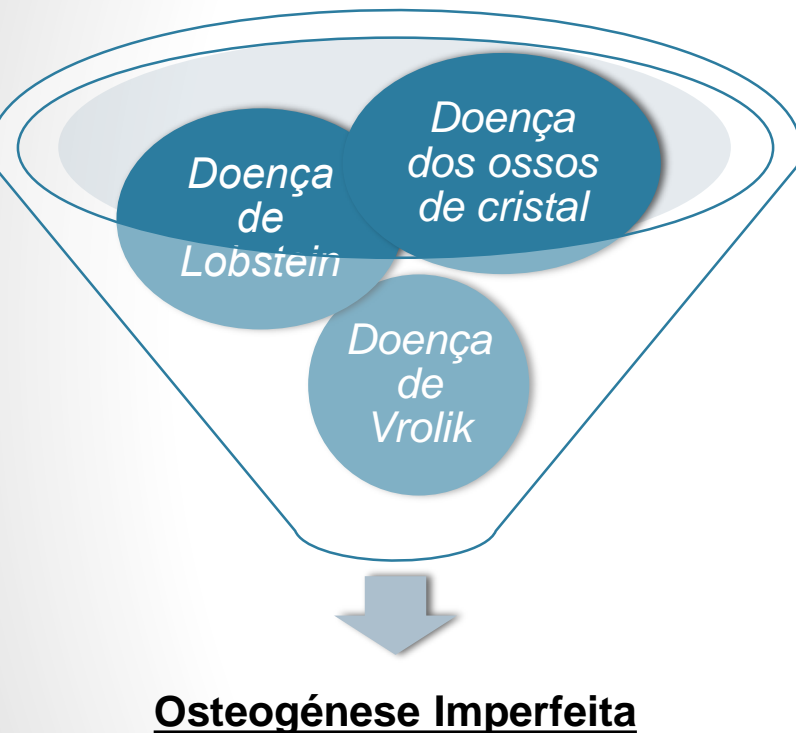
- Descrever as Alterações Oculares associadas



Revisão de literatura



# Osteogénese Imperfeita



- É considerada uma doença rara, congénita e crónica;
- Compreende um grupo clinicamente heterogéneo de distúrbios hereditários, caracterizado por deformidades ósseas e fraturas frequentes;
- Provocadas por mutação ou ausência de uma das enzimas necessárias na formação do colagénio tipo I (proteína importante na estrutura dos ossos);
- Além de provocar fratura frequente de ossos, por fragilidade óssea exacerbada, provoca também alterações noutras estruturas, nomeadamente no olho.

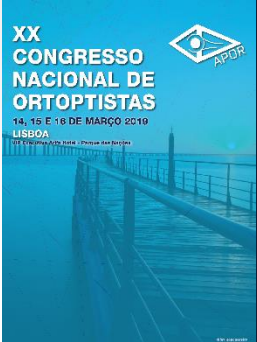
# Osteogénese Imperfeita

## Epidemiologia

- A Comissão das Comunidades Europeias (2008), refere que doença rara é uma patologia ou condição de saúde que é fatal ou cronicamente debilitante, e que afeta pelo menos 5 em cada 1000 indivíduos;
- A incidência da OI é de 1:10 000 a 15 000, calcula-se que 0,008% da população mundial (meio milhão de pessoas) é afetada pela Osteogénese Imperfeita;
- Segundo esta estimativa pressupõe-se que existam cerca de 660 portadores de OI em Portugal. Não havendo nenhum registo nacional, não há dados concretos.
- Os especialistas pensam que diagnosticados e em seguimento, só existam cerca de 100 portadores.

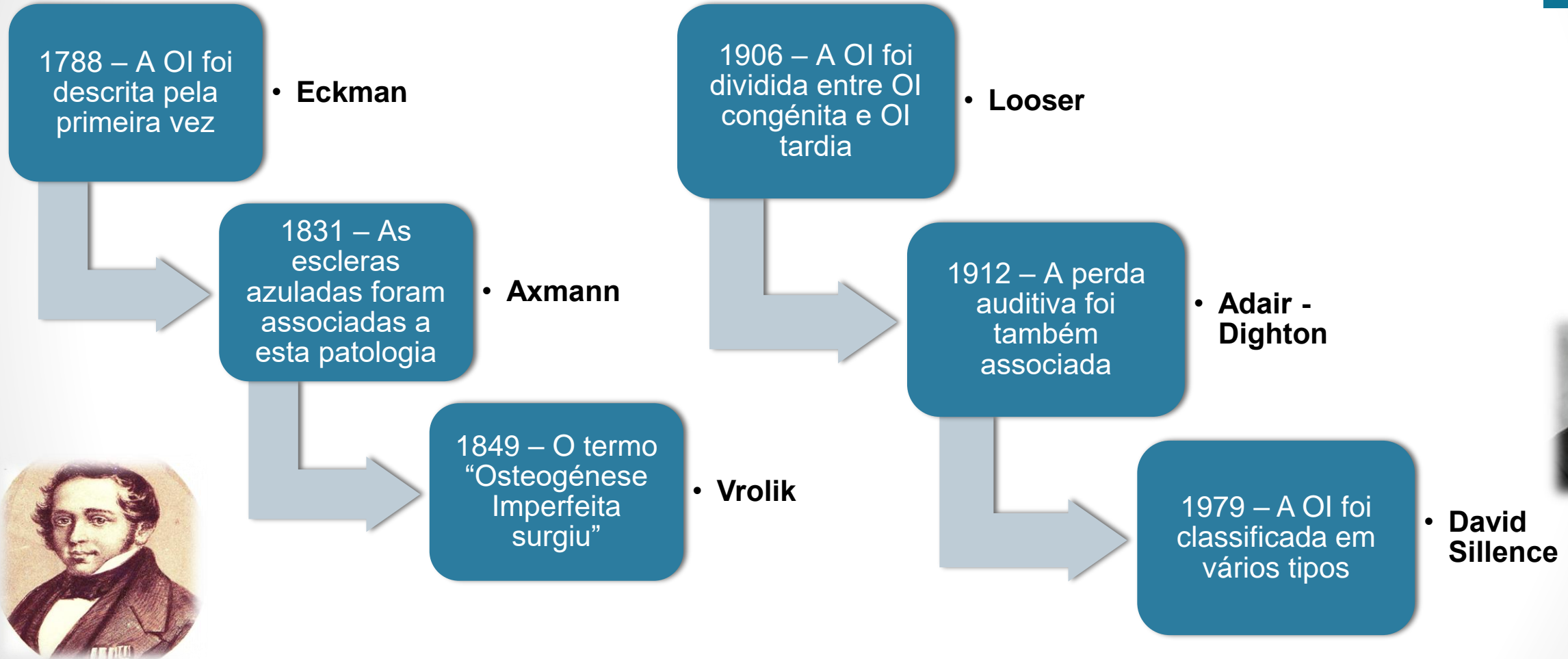
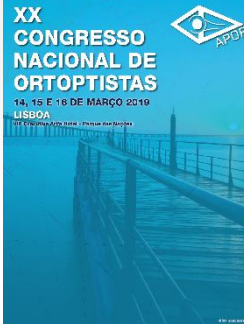
Associação Portuguesa de Osteogénese Imperfeita. Incidência. Recuperado a 06-03-2019: <http://apoi.pt/incidencia/>

Comissão das Comunidades Europeias. (2008). *Comunicação da Comissão ao Parlamento Europeu, ao Conselho, ao Comité Económico e Social Europeu e ao Comité das regiões sobre doenças raras: Desafios para a Europa*. Recuperado a 06-03-2019 : [https://ec.europa.eu/health/ph\\_threats/non\\_com/docs/rare\\_com\\_pt.pdf](https://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/rare_com_pt.pdf)



# Osteogénese Imperfeita

## UM POUCO DE HISTÓRIA (...)



Kim CA, Gonzalez C. (1993) *Osteogenesis imperfecta: revisao*. *Pediatria (São Paulo)*;15(1):8-21.

Pope FM, Nicholls AC, McPheat J, Talmud P., &Owen R (1985) *Collagen genes and proteins in osteogenesis imperfecta*. *J. Med. Genet.* 22:466-478

Van Dijk FS, Cobben JM, Kariminejad A, Maugeri A, Nikkels PG, van Rijn RR, et al.(2011) *Osteogenesis imperfecta: a review with clinical examples*. *Molecular syndromology.* ;2(1):1.

# Osteogénese Imperfeita

## • CLASSIFICAÇÃO DE SILLENCE (1979)

TIPO DE OI	HERANÇA	MANIFESTAÇÃO	GENE AFETADO
TIPO I	DOMINANTE	LIGEIRA	Alelo COL1A1
TIPO II	DOMINANTE	LETAL	COL1A1 /COL1A2
TIPO III	DOMINANTE	DEFORMANTE PROGRESSIVA	COL1A1/COL1A2
TIPO IV	DOMINANTE	LIGEIRA A MODERADA	COL1A1/COL1A2



Segundo a qual:

Tipo I	Tipo II	Tipo III	Tipo IV
<ul style="list-style-type: none"><li>• Deformidades ligeiras</li><li>• Primeira fratura pode ser tardia</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Forma mais severa</li><li>• Normalmente letal</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Forma mais severa <b>compatível com a vida</b></li><li>• Altamente limitante</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Poder ir do tipo I ao tipo III</li><li>• Características variadas</li></ul>

## Mas surgiram novos tipos (...)

TIPO DE OI	HERANÇA	MANIFESTAÇÃO	GENE AFETADO
TIPO V	DOMINANTE	LIGEIRA A MODERADA	IFITM5
TIPO VI	RECESSIVA	DEFORMAÇÃO PROGRESSIVA	SERPINF1
TIPO VII	RECESSIVA	SEVERO	CRTAP — PROTEÍNA ENVOLVIDA NA FORMAÇÃO DE CARTILAGEM



Glorieux et al.  
(2000 e 2002, respectivamente)



Ward et al.  
(2002)



**Tipo V**

- Deformidades moderadas;
- Fraturas frequentes;

**Tipo VI**

- Forma rara
- De moderada a severa

**Tipo VII**

- Severa
- Pode ser letal

# Osteogénese Imperfeita

## Características da Patologia

Dependem do Tipo de OI, sendo que o Tipo I é o mais comum

- Baixa estatura
- Rosto em formato triangular
- Diminuição da acuidade auditiva
- Sudorese aumentada
- Múltiplas fraturas, mesmo sem causa aparente
- Encurvamento dos ossos mesmo sem fraturas evidentes
- Esclera azulada
- ...

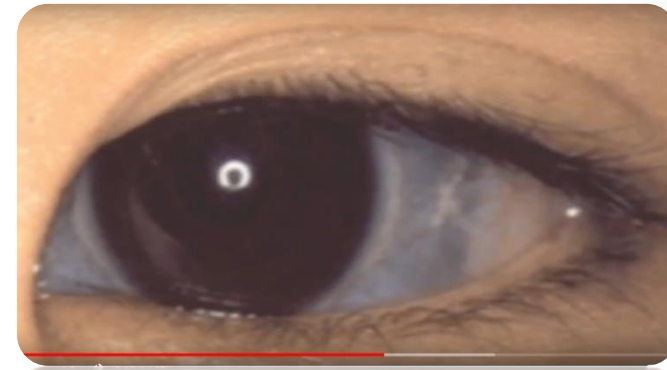
**A capacidade cognitiva, sensitiva e emocional é normal**



# Alterações oculares na Osteogénese Imperfeita



# ALTERAÇÕES OCULARES NA OSTEOGÉNESE IMPERFEITA



- Esclera fina e azulada – característica importante na classificação da doença no entanto nem sempre está presente;
- Diminuição da espessura corneana – podendo culminar no desenvolvimento de queratocone, queratoglobos, ruturas da membrana de Descemet;
- Hemorragias retinianas e vítreas – são também alterações encontradas em indivíduos com OI



# A ESCLERA

É constituída  
maioritariamente por  
fibrilas de colagénio  
tipo I densamente  
agregadas



**Na Osteogénese Imperfeita a esclera  
pode não ser branca (...)**



# A ESCLERA

- Na OI a esclera é anormalmente fina (consequência da alteração do colagénio tipo I)
- A coroide, (altamente vascular e com tonalidade acastanhada) confere uma tonalidade azulada à esclera , consequência desta alteração;
- A alteração de rigidez aumenta o risco de rutura do globo ocular.

TIPO DE OI	COR DA ESCLERA
TIPO I	Azul predominante
TIPO II	Azul escuro
TIPO III	Azul escuro
TIPO IV	Cinza
TIPO V	Branca (Normal)
TIPO VI	Branca (Normal)
TIPO VII	Branca (Normal)

# A CÓRNEA

Estrutura química  
constituída por água,  
proteínas (colagénio),  
lípidos, ácido ascórbico e  
sais

Estrutura com maior  
poder refrativo do  
olho

Transparente e  
avascular





## Queratocone

**Beck et al.** relataram uma família em que 5 dos 6 membros apresentavam queratocone e Osteogénese Imperfeita.

Casos isolados de OI tipo I e queratocone também já foram relatados.

## Queratogloblo

**Hyams et al.** relataram queratogloblo numa família com esclera azul e com características que se sobrepõem a OI.

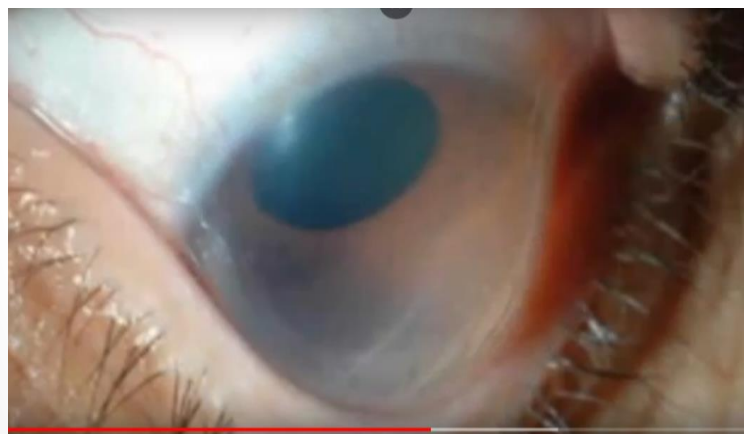
## Ruturas na membrana de Descemet

**Jaeger**, em 1970, relatou um caso de rutura espontânea da membrana de Descemet num paciente com OI

**Gorovoy et al. (2012)**, relataram um caso de rutura da membrana de Descemet num paciente de 25 anos com OI. Esse paciente era suspeito de ter queratocone.

# O CRISTALINO

É uma das principais estruturas refrativas do olho



A sua capacidade de deformação permite a variação do diâmetro antero-posterior, possibilitando assim o fenómeno da acomodação

# CATARATA PRECOCE ... ?

- Na juventude a cápsula do cristalino contém colagénio tipo IV.
- Com o envelhecimento esta passa a conter colagénio tipos I, III e IV, sugerindo que a proporção de tipos de colagénio pode variar com o tempo;
- Na OI a alteração está presente no colagénio tipo I, é possível que a **catarata precoce** seja uma alteração prevalente nestes indivíduos;

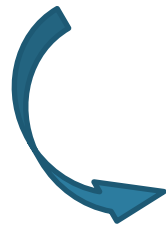


No entanto não existem estudos que comprovem esta teoria.

# A RETINA



- Não existem muitas evidências de alterações a nível da retina, no entanto podem ocorrer hemorragias retinianas



Podem ser consequência de paredes capilares frágeis e diminuição da rigidez ocular

- **Ganesh et al.** relataram três casos de OI tipo I e hemorragias intra-oculares após pequenos traumas. As três crianças descritas apresentavam hemorragias retinianas, sendo que uma delas apresentava também hemorragias vítreas.



- Bifosfonatos – **Pamidronato** fármacos que atuam no osso, inibindo a reabsorção óssea

Farmacológico

### No tratamento das fraturas:

- Colocação de cavilhas intramedulares (existem várias opções atualmente)

Cirúrgico

Reabilitação

- Fisioterapia
- Atividade física
- Utilização de suportes ortopédicos.

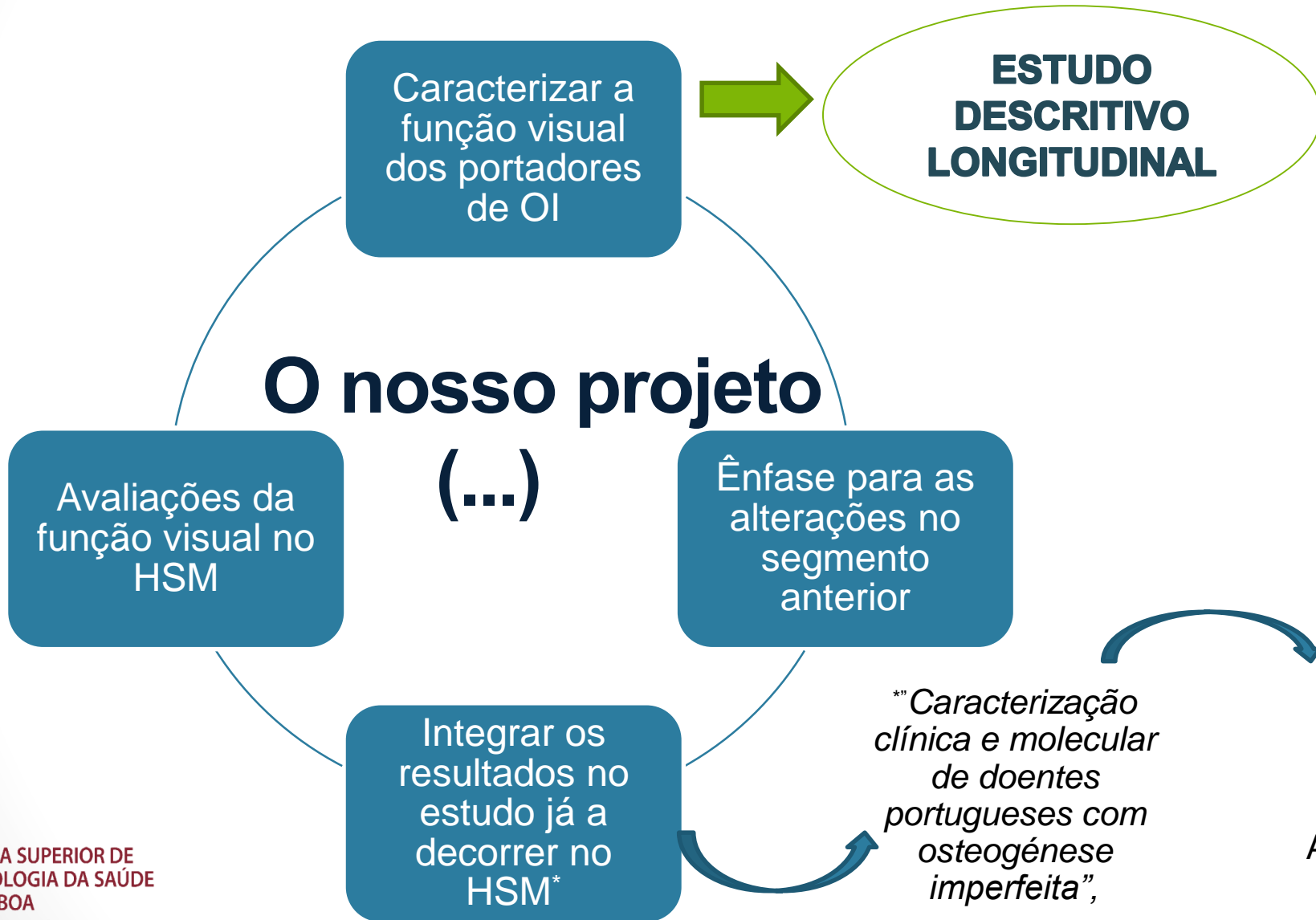
# ALTERAÇÕES OCULARES NA OSTEOGÉNESE IMPERFEITA

## Abordagem Terapêutica

- Não está descrita nenhuma abordagem terapêutica exclusiva para os pacientes com Osteogénese Imperfeita.
- O tratamento das diferentes patologias oculares é aquele que é usualmente abordado na prática clínica



# ALTERAÇÕES OCULARES NA OSTEOGÉNESE IMPERFEITA





# Agradecimentos

Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte  
– Hospital de Santa Maria

Associação Portuguesa de Osteogénese Imperfeita.



**Obrigada pela vossa atenção!**



# Referências Bibliográficas

Associação Portuguesa de Osteogénese Imperfeita. Incidência. Recuperado a 06-03-2019: <http://apoi.pt/incidencia/>

Basel D & Steiner RD. (2009) *Osteogenesis imperfecta: recent findings shed new light on this once well-understood condition*. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics;11(6):375-8 ;

Burnei G, Vlad C, Georgescu I, Gavrilu TS & Dan D. (2008) *Osteogenesis imperfecta: diagnosis and treatment*. The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons;16(6):356- 66;

Castillo H & Samson-Fang L, American Academy for Cerebral P, Developmental Medicine Treatment Outcomes Committee Review P. (2009) *Effects of bisphosphonates in children with osteogenesis imperfecta: an AACPDMD systematic review*. Developmental medicine and child neurolog ;51(1):17-29;

Chau, F. Y.; Wallace, D.; Vajaranant T.; Herndon, L.; Lee, P.; Challa, P.; Allingham,R.;& Maumenee,I.(2014):“*Osteogenesis Imperfecta and the Eye*”in “*Osteogenesis imperfecta – A translational Approach to brittle bone disease*” ;

Chevrel G & Cimaz R.(2006) *Osteogenesis imperfecta: new treatment options*. Current rheumatology report ;8(6):474-9;

Cho J, Lee KE, Lee S, Song SJ, Kim KJ, Jeon D, et al. (2012) *A single recurrent mutation in the 5-prime UTR of IFITM5 causes osteogenesis imperfecta type V*. Am. J. Hum. Genet. 91:343-348;

Cho TJ, Choi IH, Chung CY, Yoo WJ, Lee KS. & Lee DY (2007) *Interlocking telescopic rod for patients with osteogenesis imperfecta*. J Bone Joint Surg Am 89:1028-1035;

Comissão das Comunidades Europeias. (2008). *Comunicação da Comissão ao Parlamento Europeu, ao Conselho, ao Comité Económico e Social Europeu e ao Comité das regiões sobre doenças raras: Desafios para a Europa*. Recuperado a 06-03-2019 : [https://ec.europa.eu/health/ph\\_threats/non\\_com/docs/rare\\_com\\_pt.pdf](https://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/rare_com_pt.pdf)

Escobar C, Malveiro D, Salgado A, Santos M, Campagnolo LJ, & Neves NM (2013) *Osteogénese Imperfeita – Experiência do Serviço de Ortopedia do Hospital Dona Estefânia*. Acta Médica Portuguesa 26:5-11;

Forlino A & Marini JC (2016). *Osteogenesis imperfecta*. Lancet. 387:1657–1671. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00728-X [PubMed: 26542481]

Kim CA & Gonzalez C. (1993). *Osteogenese imperfeita: revisao*. Pediatria (São Paulo);15(1):8-21;

Luís, V. (2013): *Osteogenesis imperfecta: diagnóstico, tratamento e prognóstico*. Artigo de Revisão Bibliográfica de Mestrado Integrado em Medicina 2012/2013 no ICBAS da Universidade do Porto;

Pederson U & Bramsen T. (1984). *Central corneal thickness in osteogenesis imperfecta and otosclerosis.*;

Pope FM, Nicholls AC, McPheat J, Talmud P. & Owen R (1985) *Collagen genes and proteins in osteogenesis imperfecta*. J. Med. Genet. 22:466-478;

Van Dijk, D.O. Sillence.(2014) *Osteogenesis imperfecta: Clinical Diagnosis, Nomenclature and Severity Assessment*;

Van Dijk FS, Byers PH, Dalgleish R, Malfait F, Maugeri A, Rohrbach M, et al.(2012). *EMQN best practice guidelines for the laboratory diagnosis of osteogenesis imperfecta*. European journal of human genetics : EJHG.;20(1):11-9;

Van Dijk FS, Cobben JM, Kariminejad A, Maugeri A, Nikkels PG, van Rijn RR, et al. (2011). *Osteogenesis imperfecta: a review with clinical examples*. *Molecular syndromology* ;2(1):1;