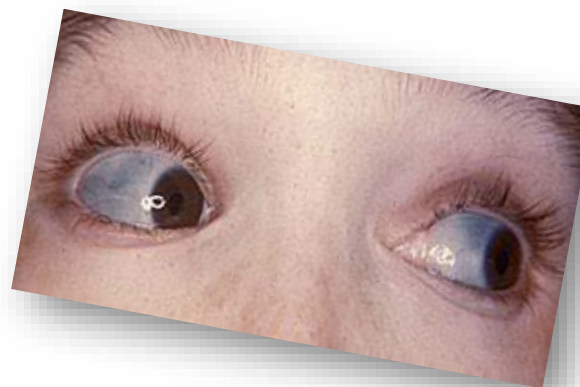


# Manifestações oculares na osteogénese imperfeita: caraterísticas de uma população portuguesa



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

Ilda Maria Poças, Rafael Barão



# Osteogénese Imperfeita

## O que é?

- Doença rara congénita e crónica que afeta o tecido conjuntivo - 0,008% da população mundial é afetada pela patologia. Não havendo dados concretos, estima-se que existam cerca de 660 portadores da doença em Portugal; <sup>1,2,3</sup>
- Compreende um grupo clinicamente heterogéneo de distúrbios hereditários, caracterizado por deformidades ósseas e fraturas frequentes; <sup>1,2</sup>
- Provoca fratura frequente de ossos, e alterações noutras estruturas, nomeadamente no globo ocular. <sup>1,2</sup>



1 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.

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

3 APOI. Incidência [Internet]. [cited 2019 Mar 10]. Available from: <http://apoi.pt/incidencia/>

## CLASSIFICAÇÃO DE SILLENCE (1979)

- Baseada em evidências clínicas e no modo de transmissão hereditária (autossómica dominante ou recessiva)<sup>4,5,6,7,8</sup>

- Glorieux et al. e Ward et al. descreveram com base em achados clínicos e histológicos os tipos V, VI e VII<sup>1,7,8</sup>

TIPO DE OI	GENE AFETADO
TIPO I	COL1A1
TIPO II	COL1A1 /COL1A2
TIPO III	COL1A1/COL1A2
TIPO IV	COL1A1/COL1A2
TIPO DE OI	GENE AFETADO
TIPO V	IFITM5
TIPO VI	SERPINF1
TIPO VII	CRTAP

Tabela 2: Gene afetado por Tipo de OI

1. Luís VLF. Osteogenesis Imperfecta: Diagnóstico, Tratamento e Prognóstico [Internet]. Universidade do Porto; 2013. Available from: <https://repositorio.aberto.up.pt/bitstream/10216/71985/2/31050.pdf?fbclid=IwAR2osHfjVeVOrXBKpH1J9EW3ASmfM1HTfJH0TPoN5pBw8J0WgY6udHb36U> ;

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

5. Van Dijk, F. S., & Silience, D. O. Osteogenesis imperfecta: Clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2014. 164(6), 1470–1481. doi:10.1002/ajmg.a.36545;

6. Van Dijk FS, Byers PH, Dalgleish R, Malfait F, Maugeri A, Rohrbach M, et al. EMQN best practice guidelines for the laboratory diagnosis of osteogenesis imperfecta. *European journal of human genetics : EJHG*. 2012;20(1):11-9. ;6. Tournis S, Dede AD. Osteogenesis Imperfecta - a clinical update. *Metab - Clin Exp [Internet]*. 2017; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2017.06.001> ;

7. Byers PH, Starman BJ, Cohn DH, Horwitz AL. A novel mutation causes a perinatal lethal form of osteogenesis imperfecta: an insertion in one alpha-1(I) collagen allele (COL1A1). *J. Biol. Chem*. 1988. 263:7855-7861. ;

8. Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2008;22(1):85-100. ; 9. Behram RE, Kliegman RM, Schor, Geme S. Nelson Textbook Of Pediatrics. 20a edição. Division E-HS, editor. 2015. 3888 p.



# Osteogénese Imperfeita

## Características Clínicas

### Tipo I

- Deformidades ligeiras
- Primeira fratura pode ser tardia

### Tipo II

- Forma mais severa
- Normalmente letal

### Tipo III

- Forma mais severa **compatível com a vida**
- Altamente limitante

### Tipo IV

- Poder ir do tipo I ao tipo III
- Características variadas

### Tipo V

- Deformidades moderadas;
- Fraturas frequentes;

### Tipo VI

- Forma rara
- De moderada a severa

### Tipo VII

- Severa
- Pode ser letal

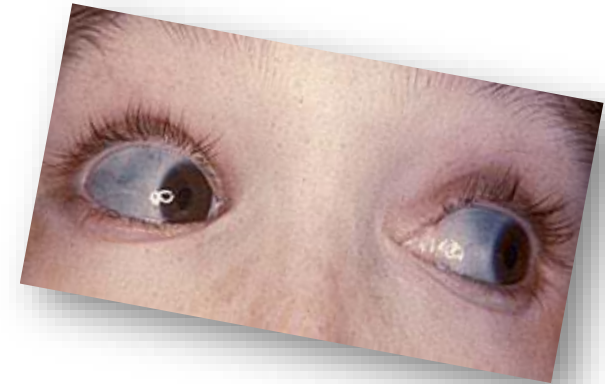


# AS ESTRUTURAS OCULARES NA OSTEOGÉNESE IMPERFEITA



## Carateriza-se essencialmente por:

- Esclera fina e azulada <sup>1,9</sup>
- Diminuição da espessura corneana <sup>9</sup>
- Hemorragias retinianas e descolamentos da retina <sup>9</sup>



1 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.

9 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"

## Questões de Investigação

❖ Quais as manifestações oculares no segmento anterior nos portadores de Osteogénese Imperfeita (OI) ?



❖ Haverá relação entre o tipo da OI e as manifestações oculares?

## Local do estudo: Centro Hospitalar da Grande Lisboa



- Integrar os resultados no estudo a decorrer

*\*"Caraterização clínica e molecular de doentes portugueses com osteogénese imperfeita",*

Decorre no serviço de cardiologia, de genética, de reumatologia, e de estomatologia com colaboração da Associação Portuguesa de Osteogénese Imperfeita (APOI)

## Objetivo :

- Identificar as alterações oculares mais prevalentes na patologia

**Tipo de estudo:** Estudo quantitativo descritivo transversal

## **Amostra:**

- Por conveniência composta por 32 indivíduos caucasianos;
- 78,1% (n=25) do género feminino e 21,9% (n=7) do género masculino;
- Idades compreendidas entre os 19 e os 77 anos.

**Todos os participantes assinaram o consentimento informado**



## Protocolo de avaliação clínica

### Ortoptista

**Medição da P.I.O.** → tonometria de sopro (Nidek® NT2000)

**Estudo refrativo** → autorrefratómetro (Nidek® AR310)

**Determinação da A.V. para longe e perto** (escala ETDRS® a 4 metros e 40 cm)

**Tomografia da córnea** (OCULUS Pentacam®)

**Retinografia não midriática** (Canon Digital Retinal Camera CR-2®)

### Oftalmologista

**Anamnese** (caraterização demográfica)

**Biomicroscopia**

**Estudo refrativo** subjetivo e correção da ametropia

**Determinação da A.V. para longe e perto** (escala ETDRS® a 4 metros e 40 cm)

## Erro refrativo e índices tomográficos

- Erro refrativo classificado em alta miopia (superior a - 6,00D) e alta hipermetropia (superior a + 5,00D)<sup>10,11</sup>
- Classificação da ectasia corneana com base na tomografia da córnea
  - Índices tomográficos analisados: BAD, IVA, ISV e IHA

	BAD	IVA	ISV	IHA
Suspeita de ectasia	1,6 - 2,6	0,28 - 0,32	37 - 41	19 - 21
Queratocone sem sinais ao biomicroscópio	> a 2,6	> a 0,32	> a 41	> a 21
Queratocone com sinais ao biomicroscópio	> a 2,6	> a 0,32	> a 41	> a 21

Tabela 1: Valores de referência para a classificação de ectasia

Adaptado de: Shetty R, Rao H, Khamar P, Sainani K, Vunnava K, Jayadev C, et al. Keratoconus Screening Indices and Their Diagnostic Ability to Distinguish Normal From Ectatic Corneas. Am J Ophthalmol. 2017;181:140–8

10. Herranz RM, Antolínez GV. Manual de Optometria. 1ª edição. Madr id: Editoria l Medica Panamericana; 2010. 368 p.

11. Moore BD, Augsburg AR, Ciner EB, Cockrell DA, Fern KD, Harb E. Optometric Clinical Practice Guideline - Care of the Patient with Hyperopia [Internet]. American Optometric Association. 2008. p. 29. Available from: <https://www.aoa.org/documents/optometrists/CPG-16.pdf>.



## Análise Estatística

- Software IBM® SPSS Statistics®, com um nível de significância de 5%;
- Caracterização da amostra:
  - **Dados qualitativos:** análise de frequências (n, %)
  - **Dados quantitativos:** mínimo, máximo, média e desvio padrão
- A **normalidade dos dados** foi testada com o teste Shapiro-Wilk;
- A **relação entre duas variáveis quantitativas e entre as variáveis ordinais** foi testada com o coeficiente de correlação de Spearman;
- Teste do Qui-Quadrado por simulação de Monte Carlo → para estudar a **relação entre duas variáveis qualitativas**;



# Resultados:

## Caraterização Demográfica

✓ 32 pacientes

78,1% (n=25) sexo feminino

21,9% (n=7) sexo masculino

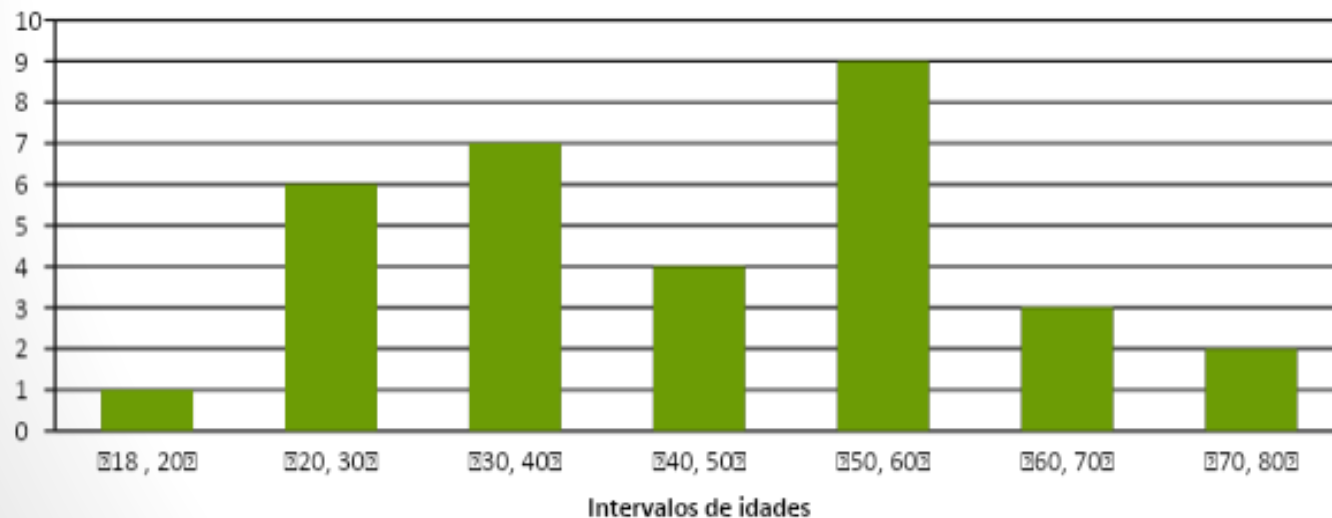


Gráfico 1. Distribuição por idades

**Média de idade: 44,06 ±  
16,14 anos**



# Resultados:



## OI tipo clínico e genótipo

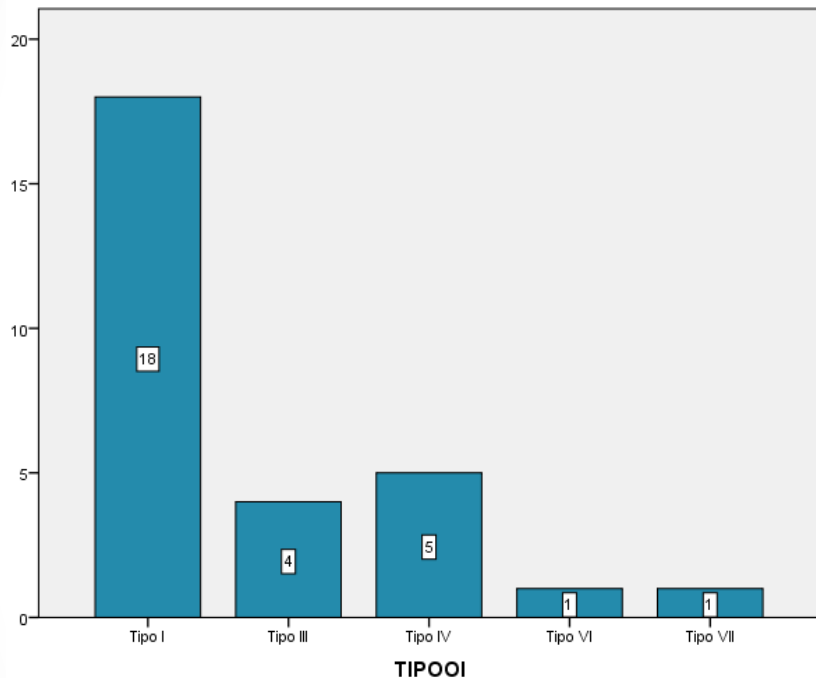


Gráfico 2. Distribuição por Tipo de OI

**Tipo I é o tipo de OI predominante:**

**62,1%** da amostra tem Tipo I de OI  
**17,2%** da amostra tem Tipo IV de OI

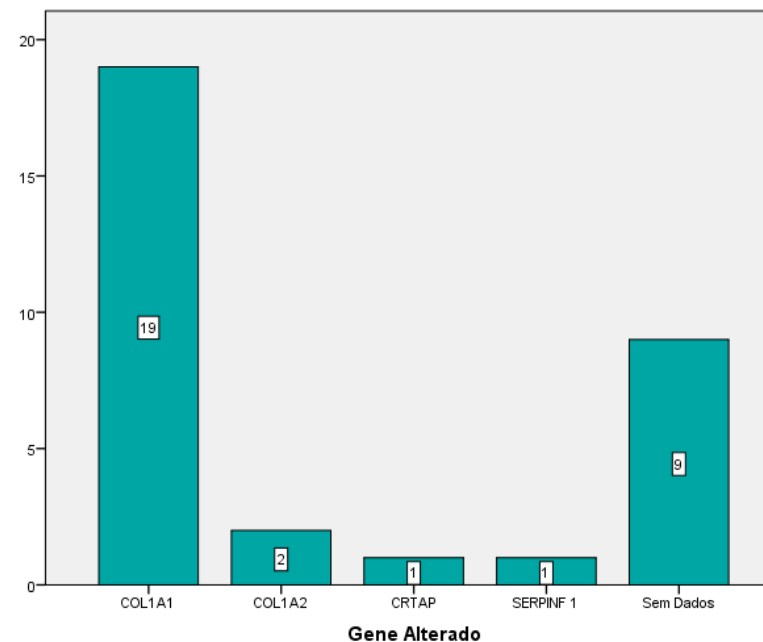


Gráfico 3. Distribuição por Genes

**Gene com mais alterações é o COL1A1:**

Representa **59,4%** da amostra



# Resultados:

## Erro refrativo



- **Valor médio do erro refrativo esférico:**  $-1,62 \pm 5,42$  D
  - **Valor médio do erro refrativo cilíndrico:**  $-1,27 \pm 0,88$  D.
  - 10 olhos (31,25%) apresentavam alta miopia ( $-6,50$  a  $-24,25$  D)
  - 3 olhos (9,38%) alta hipermetropia ( $+5,00$  a  $+6,75$  D).
- Não existe correlação estatisticamente significativa, entre o tipo de OI e o erro refrativo, quer para o erro esférico, quer para o cilíndrico.

			Erro esférico	Erro cilíndrico
Coeficiente de correlação de Spearman	Tipo OI	Coeficiente de correlação	-0,144	-0,005
		Significância	0,290	0,973
		N	56	56

Tabela 3: Resultados da análise da correlação de Spearman para o estudo da relação entre Tipo OI e erro refrativo



# Resultados: Esclera

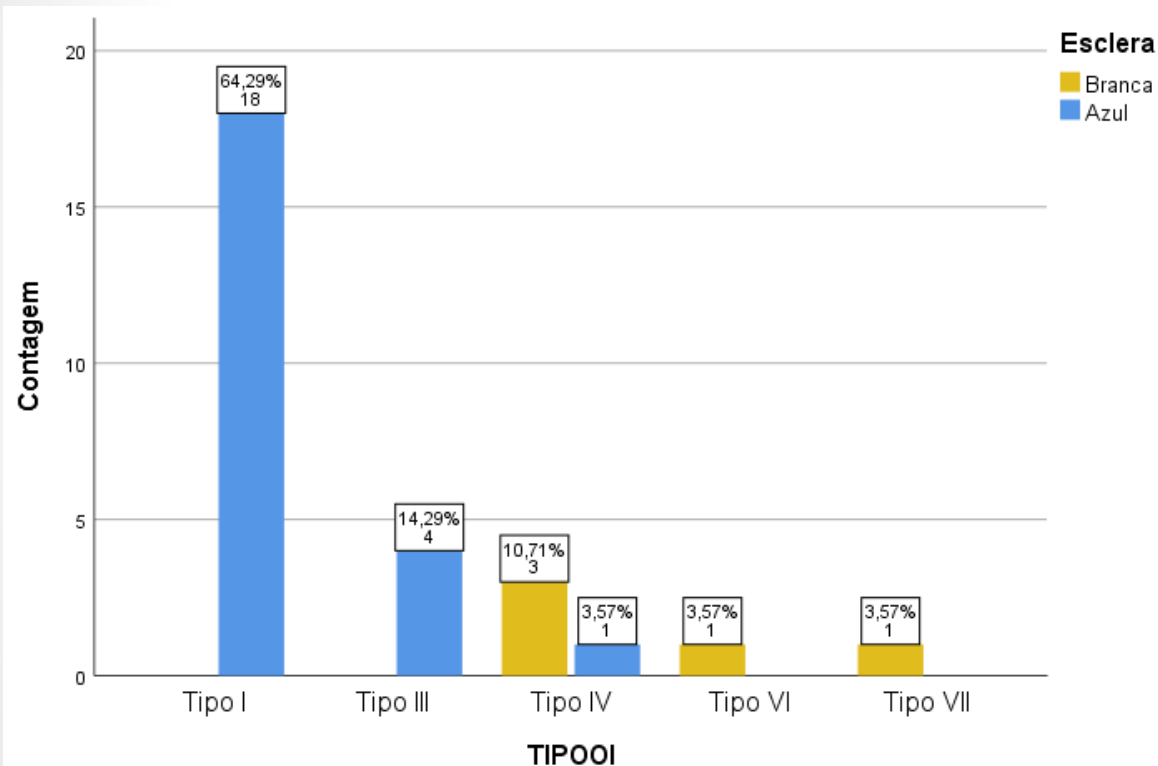


Gráfico 4. Distribuição da cor da esclera por tipo OI

**82,2% dos pacientes têm alguma alteração na cor da esclera.**

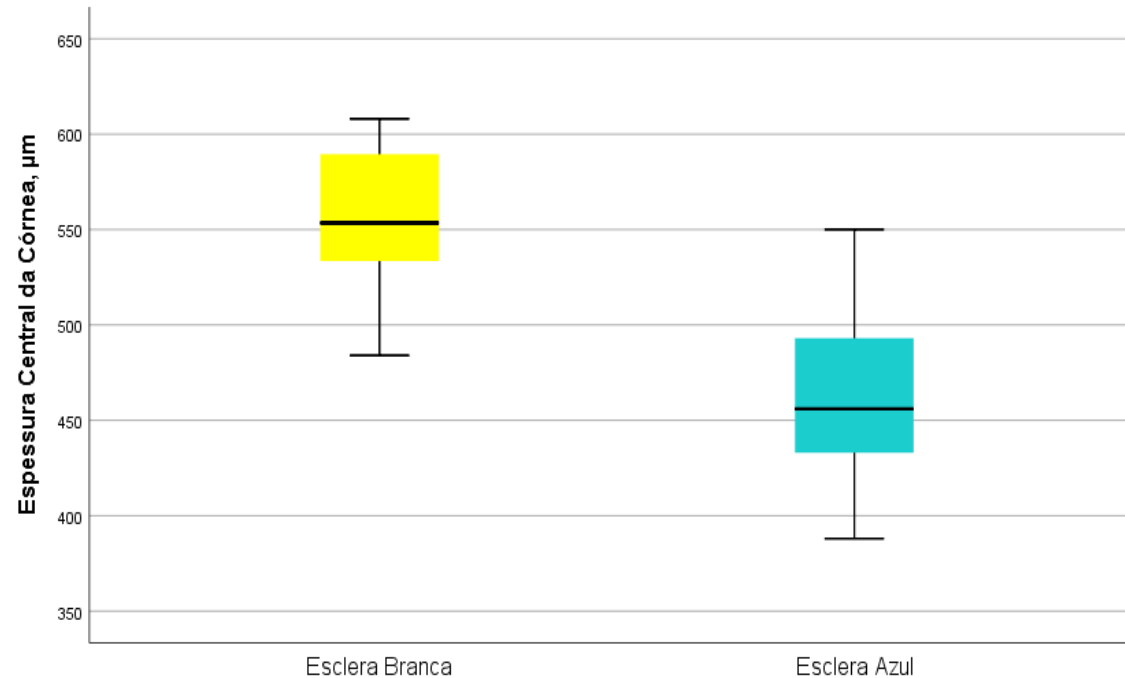


Gráfico 5. Boxplot da espessura central da córnea com a cor da esclera

**Os indivíduos com esclera branca apresentam valores de CCT significativamente mais elevados do que os que têm esclera azul (U=33.0, p=0.000).**



## Resultados:

### P.I.O. e Alterações na retina



**Valor médio da P.I.O.:**  $13,66 \pm 4,74$ mmHg

Existe uma correlação significativa, em sentido positivo e de intensidade moderada ( $r_s=0,589$ ,  $p=0,000$ )



Quanto maior for a CCT, maiores os valores da PIO

**Alterações retinográficas:** não foram observados achados relevantes para além daqueles associados às altas miopias (crescente miópico e atrofia coriorretiniana)

# Resultados:

## Tomografia da córnea



- **64,30% de alterações:**

Queratocone Bilateral com sinais ao Biomicroscópio	2 indivíduos (6,25%)
Queratocone Bilateral sem sinais ao Biomicroscópio	3 indivíduos (9,38%)
Córneas Suspeitas	16 indivíduos (40,63%), sendo 10 bilaterais (62,50%)

- Não foi detetada associação significativa entre o tipo de OI e alterações tomográficas da córnea ( $p=.783$ , I.C.95%=(0,775; 0,791))
- O **valor médio da AV corrigida** (ODE) foi  $0,91 \pm 0,17$ , e não foi detetada correlação significativa com as alterações tomográficas da córnea ( $r_s = -0.251$ ,  $p=0.053$ ).

## Verificámos:

- **Predominância do género feminino (78,1%) - a literatura encontrada apresenta resultados díspares:**
  - Santili C et al. (2005) reportaram predominância do género feminino; <sup>12</sup>
  - Li L et al. (2019) reportaram predominância do género masculino; <sup>13</sup>
  - Lewis M (2017) refere uma distribuição por género igual. <sup>14</sup>
- **Maior prevalência de OI tipo I (62,1%), tipo IV (17,2%) e tipo III (13,8%);**
  - Escobar et al. (2013) reportaram valores concordantes com o nosso estudo. <sup>15</sup>

12. Santili C, Akkari M, Waisberg G, Bastos Júnior JOC, Ferreira WM. Avaliação clínica, radiográfica e laboratorial de pacientes com osteogênese imperfeita. Rev Assoc Med Bras. 2005;51(4):214–20.

13. Li LJ, Lyu F, Song YW, Wang O, Jiang Y, Xia WB, et al. Genotype-phenotype relationship in a large cohort of osteogenesis imperfecta patients with COL1A1 mutations revealed by a new scoring system. Chin Med J (Engl) [Internet]. 2019;132(2):145–53. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6365277/pdf/cm9-132-145.pdf>

14.. Lewis ME. Congenital Conditions II: Skeletal Dysplasias and Other Syndromes. In: Paleopathology of Children [Internet]. 1ª edição. Elsevier - Academic Press; 2017. p. 45–66. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012410402000002>.

15. Escobar C, Malveiro D, Salgado A, Santos MI, Lameirão Campagnolo J, Cassiano Neves M. Osteogênese imperfeita - Experiência do serviço de ortopedia do Hospital Dona Estefânia. Acta Med Port. 2013;26(1):5–11.

- **Gene mais afetado - COL1A1 (82,6%);**
  - A literatura refere que as mutações nos genes COL1A1 e COL1A2 são responsáveis por 90% de todos os casos de OI. <sup>16,17</sup>
- **40,63% de ametropias elevadas (10 olhos com alta miopia (-6,50 a -24,25D) e 3 olhos com alta hipermetropia (+5,00 a +6,75D);**
  - Hald et al. (2018) reportam que miopia e astigmatismo são frequentes. <sup>18</sup>

16. Shapiro J, Brizola E, Felix T. Pathophysiology and therapeutic options in osteogenesis imperfecta: an update. Res Reports Endocr Disord. 2016;17.

17. Genetics Home Reference. Osteogenesis imperfecta - Genetics Home Reference - NIH. NIH - U S Natl Libr Med [Internet]. 2019;1–7. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/osteogenesis-imperfecta>.

18. Hald JD, Wanscher J, Brixen K, Harsløf T, Hjortdal JØ, Haubek D, et al. Osteogenesis imperfecta and the teeth, eyes, and ears—a study of non-skeletal phenotypes in adults. Osteoporos Int. 2018;29(12):2781–9.

- **O valor médio da espessura central da córnea (CCT) foi  $482 \pm 53 \mu\text{m}$ :**
  - Swierkowska J, Gajecka M (2017) referem que o valor médio da CCT em adultos caucasianos é  $535 \mu\text{m}$ ;<sup>19</sup>
  - Hald et al. (2018) reportaram que os indivíduos com OI apresentam córneas mais finas (ao comparar com controlos saudáveis);<sup>18</sup>
- **82,2% da amostra apresentam esclera azul:**
  - Hald JD et al. (2018) reportaram 90% de escleras azuis e menor CCT associada, tendo verificado diminuição mais marcada no tipo I.<sup>18</sup>
  - Evereklioglu C et al. (2018) reportaram valores de CCT mais baixos estão associados à OI e que indivíduos com esclera azul apresentam CCT mais baixa.<sup>20</sup>

18.Hald JD, Wanscher J, Brixen K, Harsløf T, Hjortdal JØ, Haubek D, et al. Osteogenesis imperfecta and the teeth, eyes, and ears—a study of non-skeletal phenotypes in adults. *Osteoporos Int*. 2018;29(12):2781–9.

19.Swierkowska J, Gajecka M. Genetic factors influencing the reduction of central corneal thickness in disorders affecting the eye. *Ophthalmic Genet* [Internet]. 2017;38(6):501–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/13816810.2017.1313993>

20.Evereklioglu C, Bekir NA, Madenci E, Bayazit YA, Yilmaz K, Balat A. Central corneal thickness is lower in osteogenesis imperfecta and negatively correlates with the presence of blue sclera. *Ophthalmic Physiol Opt* [Internet]. 2002;22(6):511–5. Available from:[http://linker.worldcat.org/?rft.institution\\_id=129756&spage=511&pkgName=journals&issn=0275-5408&linkclass=to\\_article&jKey=pub46522&issue=6&provider=ingenta&date=2002-](http://linker.worldcat.org/?rft.institution_id=129756&spage=511&pkgName=journals&issn=0275-5408&linkclass=to_article&jKey=pub46522&issue=6&provider=ingenta&date=2002-11&aurlast=Evereklioglu+C.%3B+Bekir+N.A.%3B+Madenci+E.%3B+Bayazit+Y.A.%3B+Yilmaz+K.%3B+Bal)

[11&aurlast=Evereklioglu+C.%3B+Bekir+N.A.%3B+Madenci+E.%3B+Bayazit+Y.A.%3B+Yilmaz+K.%3B+Bal](http://linker.worldcat.org/?rft.institution_id=129756&spage=511&pkgName=journals&issn=0275-5408&linkclass=to_article&jKey=pub46522&issue=6&provider=ingenta&date=2002-11&aurlast=Evereklioglu+C.%3B+Bekir+N.A.%3B+Madenci+E.%3B+Bayazit+Y.A.%3B+Yilmaz+K.%3B+Bal)

- **O valor médio da PIO foi  $13,66 \pm 4,74$  mmHg**

Em populações sem a patologia a PIO é superestimada em olhos com córneas mais espessas e subestimada em córneas mais finas:

- Chau FY et al. (2014) referem que indivíduos com OI podem apresentar maior risco de desenvolver glaucoma; <sup>9</sup>
- Lagrou LM et al. (2018) referem que córneas mais finas podem influenciar a fisiopatologia do glaucoma na OI. <sup>21</sup>



# Discussão



- **A prevalência de alterações tomográficas na córnea foi 64,3%:**
  - 2 queratocones bilaterais com sinais clínicos ao biomicroscópio
  - 3 queratocones bilaterais sem sinais clínicos
  - 16 córneas suspeitas (10 bilaterais).
- Análise efetuada com os índices tomográficos, dando especial importância ao *Belin-Ambrósio Enhanced Ectasia Display (BAD)*.
  - Shetty R et al. (2017) reportaram que o BAD foi considerando um parâmetro forte no diagnóstico de suspeita de ectasia <sup>22</sup>

# Conclusões



- A OI pode afetar várias estruturas no globo ocular, essencialmente a esclera e a córnea;
- A população portuguesa com OI apresenta alterações nas estruturas oculares, semelhantes a outras populações, conforme bibliografia consultada;
- É relevante a realização de mais estudos, dado o reduzido número de estudos nesta população;

## Limitações do estudo:

- O tamanho reduzido da amostra pode não ser representativo de toda a população com OI.



# Agradecimentos



A todos os portadores de OI que, voluntariamente, acederam participar no estudo



Serviço de Oftalmologia



**OBRIGADA!**



1. 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;
2. Pope FM, Nicholls AC, McPheat J, Talmud P. & Owen R (1985) *Collagen genes and proteins in osteogenesis imperfecta*. J. Med. Genet. 22:466-478;
3. APOI. Incidência [Internet]. [cited 2019 Mar 10]. Available from: <http://apoi.pt/incidencia>;
4. Van Dijk FS, Cobben JM, Kariminejad A, Maugeri A, Nikkels PG, van Rijn RR, et al. Osteogenesis imperfecta: a review with clinical examples. *Molecular syndromology*. 2011;2(1):1.;
5. Van Dijk, F. S., & Sillence, D. O. Osteogenesis imperfecta: Clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2014. 164(6), 1470–1481. doi:10.1002/ajmg.a.36545;
6. Van Dijk FS, Byers PH, Dalgleish R, Malfait F, Maugeri A, Rohrbach M, et al. EMQN best practice guidelines for the laboratory diagnosis of osteogenesis imperfecta. *European journal of human genetics : EJHG*. 2012;20(1):11-9. ;6. Tournis S, Dede AD. Osteogenesis Imperfecta - a clinical update. *Metab - Clin Exp [Internet]*. 2017; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2017.06.001> ;
7. Byers PH, Starman BJ, Cohn DH, Horwitz AL. A novel mutation causes a perinatal lethal form of osteogenesis imperfecta: an insertion in one alpha-1(I) collagen allele (COL1A1). *J. Biol. Chem*. 1988. 263:7855-7861. ;
8. Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. Best practice & research *Clinical rheumatology*. 2008;22(1):85-100. ; 9. Behram RE, Kliegman RM, Schor, Geme S. *Nelson Textbook Of Pediatrics*. 20a edição. Division E-HS, editor. 2015. 3888 p;
- 9 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*" ;
- 10 .Herranz RM, Antolínez GV. *Manual de Optometria*. 1a edição. Madr id: Editoria I Medica Panamericana; 2010. 368 p;
11. Moore BD, Augsburger AR, Ciner EB, Cockrell DA, Fern KD, Harb E. *Optometric Clinical Practice Guideline - Care of the Patient with Hyperopia [Internet]*. American Optometric Association. 2008. p. 29. Available from: <https://www.aoa.org/documents/optometrists/CPG-16.pdf>;
12. Santili C, Akkari M, Waisberg G, Bastos Júnior JOC, Ferreira WM. Avaliação clínica, radiográfica e laboratorial de pacientes com osteogênese imperfeita. *Rev Assoc Med Bras*. 2005;51(4):214–20;

13. Li LJ, Lyu F, Song YW, Wang O, Jiang Y, Xia WB, et al. Genotype-phenotype relationship in a large cohort of osteogenesis imperfecta patients with COL1A1 mutations revealed by a new scoring system. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2019;132(2):145–53. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6365277/pdf/cm9-132-145.pdf>;
14. Lewis ME. Congenital Conditions II: Skeletal Dysplasias and Other Syndromes. In: *Paleopathology of Children* [Internet]. 1a edição. Elsevier - Academic Press; 2017. p. 45–66. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012410402000002>;
15. Escobar C, Malveiro D, Salgado A, Santos MI, Lameirão Campagnolo J, Cassiano Neves M. Osteogénese imperfeita - Experiência do serviço de ortopedia do Hospital Dona Estefânia. *Acta Med Port.* 2013;26(1):5–11;
16. Shapiro J, Brizola E, Felix T. Pathophysiology and therapeutic options in osteogenesis imperfecta: an update. *Res Reports Endocr Disord.* 2016;17;
17. Genetics Home Reference. Osteogenesis imperfecta - Genetics Home Reference - NIH. NIH - U S Natl Libr Med [Internet]. 2019;1–7. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/osteogenesis-imperfecta>;
18. Hald JD, Wanscher J, Brixen K, Harsløf T, Hjortdal JØ, Haubek D, et al. Osteogenesis imperfecta and the teeth, eyes, and ears—a study of non-skeletal phenotypes in adults. *Osteoporos Int.* 2018;29(12):2781–9;
19. Swierkowska J, Gajecka M. Genetic factors influencing the reduction of central corneal thickness in disorders affecting the eye. *Ophthalmic Genet* [Internet]. 2017;38(6):501–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/13816810.2017.1313993>;
20. Evereklioglu C, Bekir NA, Madenci E, Bayazit YA, Yilmaz K, Balat A. Central corneal thickness is lower in osteogenesis imperfecta and negatively correlates with the presence of blue sclera. *Ophthalmic Physiol Opt* [Internet]. 2002;22(6):511–5;
21. Lagrou LM, Gilbert J, Hannibal M, Caird MS, Thomas I, Moroi SE, et al. Altered corneal biomechanical properties in children with osteogenesis imperfecta. *J AAPOS* [Internet]. 2018;22(3):183-187.e1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2017.12.015>;
22. Shetty, R., Rao, H., Khamar, P., Sainani, K., Vunnava, K., Jayadev, C., & Kaweri, L. (2017). Keratoconus Screening Indices and Their Diagnostic Ability to Distinguish Normal From Ectatic Corneas. *American Journal of Ophthalmology*, 181, 140–148;