








Apresentação clínica de osteogênese XV em um menino brasileiro de 4 anos

Clinical presentation of osteogenesis imperfecta XV in a four-year-old brazilian boy

Raffaella Neves Mont'alverne Napoleão¹ , Sergio Rubens Lacerda Morais¹ , Abner Pedrosa Holanda¹ , Rebeca Pedrosa Holanda¹ , Francisco André Gomes Bastos Filho¹ , André Luiz Santos Pessoa^{2,3} , Erlane Marques Ribeiro^{2,4} 

1. Discente do curso de Medicina, Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS), Fortaleza, CE, Brasil. 2. Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS), Fortaleza, CE, Brasil. 3. Docente do curso de Medicina, Universidade Estadual do Ceara (UECE), Fortaleza, CE, Brasil. 4. Docente do curso de Medicina, Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS), Fortaleza, CE, Brasil.

Resumo

Introdução: Osteogênese Imperfeita (OI) é uma doença genética rara com fragilidade óssea. A classificação inclui muitos tipos. Além do risco de recorrência, o manejo pode variar com o tipo de OI. **Relato do caso:** Apresentamos um paciente do sexo masculino nascido com 39 semanas, de pais não consanguíneos e saudáveis. A hidrocefalia foi diagnosticada no pré-natal. Com 50 dias de vida, detectamos muitas fraturas e calos ósseos. O teste molecular identificou uma deleção em homozigose do éxon 4 do gene WNT1. Considerações finais: Concluímos que o caso apresentado tinha características clínicas de OI XV, e o teste molecular foi fundamental para o diagnóstico preciso e aconselhamento genético.

Palavras-chave: Genética Médica; Neurologia. Osteogênese Imperfeita; Proteína WNT1.

Abstract

Introduction: Osteogenesis Imperfecta (OI) is a rare genetic disease with bone fragility. The classification includes many types. In addition, the risk of a recurrence, the management can vary with the kind of OI. **Case report:** We report a male patient born at 39 weeks from non-consanguineous healthy parents. The patient was diagnosed with Hydrocephalus at prenatal. At 50 days of life, we detected many fractures and bone calluses. The molecular test identified a homozygous deletion of exon 4 of the WNT1 gene. Final considerations: We conclude this case had clinical features of OI XV, and the molecular test was fundamental for the precise diagnosis and the genetic counseling.

Keywords: Medical Genetics; Neurology; Osteogenesis Imperfecta; WNT1 Protein.

INTRODUÇÃO

A Osteogênese Imperfeita (OI) é uma doença genética rara que é caracterizada por fraturas ósseas devido à fragilidade decorrente de uma deficiência de colágeno e que ocorre de 1/10.000 a 1/25.000.¹⁻³

Nos casos de OI XV, além das manifestações da maioria dos tipos de OI como baixa estatura, escleras azuladas, deformidades esqueléticas e fraturas óssea, associa-se o comprometimento neurológico, com atraso do desenvolvimento e malformações que acometem o tronco cerebral, cerebelo e hipocampo⁴.

Apesar de o diagnóstico de osteogênese imperfeita ser clínico, relatamos um caso raro de OI XV em que o diagnóstico etiológico só foi possível por meio do estudo molecular^{3,5}

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 4 anos de idade, caucasiano, natural e procedente de Fortaleza – CE, foi levado ao serviço público terciário, referência para doenças genéticas, com 50 dias de vida, por múltiplas fraturas. A radiografia simples de esqueleto

evidenciou a presença de escoliose congênita e fratura de costela (figura 1A), platispondilia (figura 1A e 1B), afilamento da cortical dos ossos longos, evidenciando grave osteoporose precoce (figura 1C e 1D), calos ósseos com deformidade do fêmur (figura 1C) e do rádio (figura 1D) sem história de trauma.

Primogênito de casal jovem, sadio e não consanguíneo, sem outros casos na família, a criança nasceu de parto cesáreo, a termo, sem intercorrências ao nascimento, com peso de 4.500g, perímetro cefálico de 49,5 cm (Z-score: +11,99) e estatura de 52 cm (Z-score: +1,02), sem intercorrências. No pré-natal, foi diagnosticado hidrocefalia com 21 semanas de gestação. A criança evoluiu bem e, com 11 dias de vida, foi realizada a derivação ventrículo-peritoneal (DVP) que ocasionou uma rápida redução do perímetro cefálico para 37,5cm (Z-score: +1,77).

Após a alta hospitalar, a criança recebeu acompanhamento da equipe multidisciplinar; foi solicitado exoma, que mostrou deleção em homozigose do éxon 4 do gene WNT1A, confirmando o diagnóstico de OI do tipo XV. Aos 6 meses de vida, optamos

Correspondente: Erlane Marques Ribeiro. Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS), Fortaleza, CE, Brasil. E-mail: erlaneribeiro@yahoo.com.br

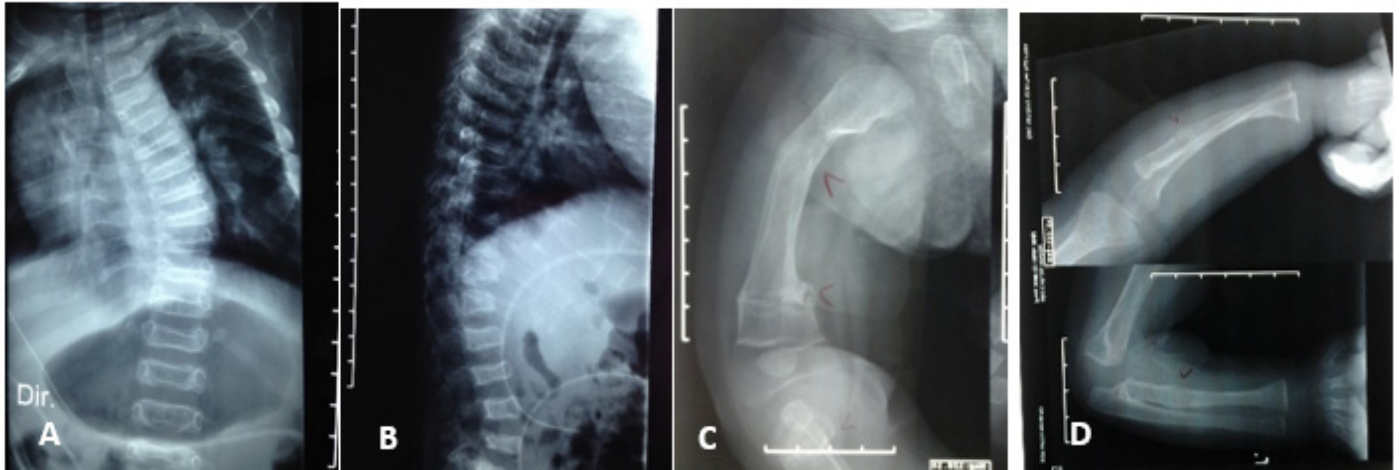
Conflito de interesse: Os autores declaram não haver conflito de interesse

Recebido em: 2 Abr 2021; Revisado em: 28 Mar 2022; Aceito em: 27 Abr 2022

pelo uso de Pamidronato Dissódico endovenoso para redução do número de fraturas e da dor óssea. Apesar da estimulação com fonoterapia, fisioterapia motora e hidroterapia, a criança não atingiu os marcos de desenvolvimento e necessitou de

gastrostomia devido à disfagia. Na evolução, houve escoliose grave, ausência dos marcos de desenvolvimento, convulsões e mioclonias. A avaliação oftalmológica evidenciou compressão do nervo óptico. A avaliação auditiva não detectou alterações.

Figura 1. Avaliação radiológica de menino com OI XV



O exame físico, aos 4 anos, revelou aumento do diâmetro latero-lateral e redução extrema do diâmetro anteroposterior do crânio com aspecto turricefálico, fronte ampla, ptose palpebral

bilateral, estrabismo divergente, face incharacterística, queixo pontudo, pescoço curto (figura 2), escoliose, deformidade de membros inferiores.

Figura 2. Foto da face do paciente com 4 anos (frente e perfil)

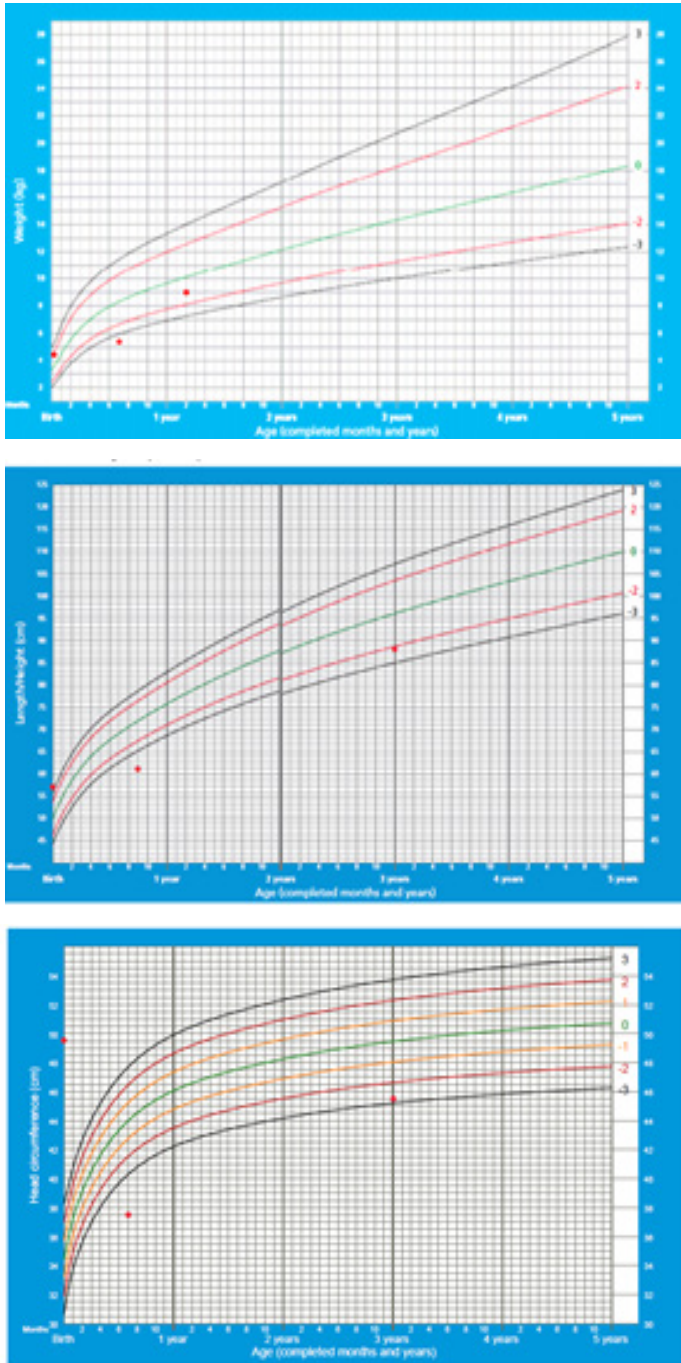


O gráfico abaixo mostra a evolução do crescimento (figura 3).

Após o tratamento da hidrocefalia, devido a convulsões e ausência dos marcos de desenvolvimento neurológico, foi realizada uma RNM crânio, que revelou alterações morfológicas envolvendo o parênquima supra-tentorial com alteração difusa do padrão de sulcos, corpo caloso de difícil caracterização, comunicação focal entre a substância branca dos hemisférios cerebrais através da linha média, redução das dimensões dos ventrículos laterais, alteração de sinal em T2/FLAR na substância

branca supra-tentorial nas regiões periventriculares com redução do manto parenquimatoso, redução volumétrica do tronco encefálico, notadamente da ponte, sinais que sugerem fusão dos tálamos, importante redução das dimensões do cerebelo, observando-se apenas pequeno remanescente do aspecto superior do parênquima cerebelar. Foi caracterizada apenas uma artéria na topografia das artérias cerebrais anteriores, malformação dos núcleos da base, afilamento difuso dos nervos ópticos, havendo, também, redução da espessura do quiasma óptico.

Figura 3. Evolução antropométrica do paciente com OI XV nos gráficos de Peso, Estatura e Perímetro craniano para Idade de Meninos, 0-2 anos, em Z score



Atualmente, a criança faz uso de clonazepam e levotiracetam para convulsões, mantém o pamidronato de sódio, realizou aconselhamento genético e tem acompanhamento por equipe multidisciplinar composta por enfermagem, psicólogo, terapeuta ocupacional, assistente social, nutricionista, pediatra, cirurgião ortopédico, fisioterapeuta, endocrinologista, geneticista, oftalmologista, neurologista e fonoaudióloga.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A fragilidade do tecido ósseo é a principal característica da

OI, levando à fratura de repetição¹⁻³. No entanto, no caso que apresentamos, a criança nasceu com hidrocefalia gigante e sem fraturas ósseas, o que fez que o diagnóstico de OI não fosse feito no período perinatal.

Com o aparecimento das fraturas, houve a suspeita de OI; porém, as alterações neurológicas não eram comuns nesses casos, o que nos fez realizar o estudo molecular para estabelecer o diagnóstico etiológico.

Mais de 12 genes se relacionam com OI e existem algumas mutações genéticas já descritas na literatura que diferenciam os tipos da doença. Em 90% dos casos, as mutações ocorrem nos genes COL1A1 e COL1A2, que codificam o colágeno tipo 1. Em 10% dos casos, as mutações determinam uma herança autossômica recessiva, podendo acometer os genes CRTAP, LEPRE1, PPIB, SERPINH1, FKBP10, SP7, SERPINF1, BMP1 TMEM38B, IFITM, WNT1, sendo este último o responsável pela OI tipo XV¹.

Em estudos com camundongos, observou-se que o WNT1 e a sinalização de Wnt/b-catenina são essenciais para o desenvolvimento esquelético na embriogênese e a formação óssea pós-natal^{1,2}, estando diretamente envolvido na atividade dos osteoblastos e sem alteração na função ou ativação dos osteoclastos. Além disso, foi possível analisar alterações cerebelares que resultaram em alterações comportamentais, osteopenia grave, retardo no crescimento e fraturas espontâneas, que se assemelham às principais características da OI XV².

Nos indivíduos heterozigotos para variante patogênica no éxon 1 e 3 do gene WNT 1, ocorre osteoporose e esclera azulada e, quando em homozigose, há baixa estatura, baixa densidade óssea com fragilidade e escleras azuladas, tendo, também, malformações do sistema nervoso, que é um dos principais diferenciais do acometimento da OI tipo XV^{1,3}. O caso em que apresentamos a variante patogênica ocorreu em homozigose, sendo compatível com a descrição acima.

Apesar da grande heterogeneidade clínica, podendo haver casos de OI XV sem comprometimento neurológico⁴, os principais achados são hipoplasia cerebelar, malformação de Chiari, malformação hipocampal, hipoplasia mesencefálica e hipoplasia cerebelar assimétrica⁵, como no caso que descrevemos.

Como aconteceu com nosso paciente, as alterações neurológicas dificultam a aquisição dos marcos de desenvolvimento neurológico e a aprendizagem do indivíduo afetado, além da audição e arcada dentária não apresentarem anormalidades¹.

Essas alterações neurológicas pioram o prognóstico do paciente, podendo resultar em maior frequência de infecções do trato respiratório, convulsões, disfagia, apneia central e morte súbita devido à encefalopatia instalada. A malformação de Chiari, com a compressão das estruturas da fossa posterior, pode provocar alterações cardíacas, déficits musculares e, principalmente, apneia do sono^{1,6,7}.

4 Apresentação clínica de osteogênese XV em um menino brasileiro de 4 anos

Apesar do uso de bisfosfonatos para reduzir o número de fraturas e dor óssea, inibindo a atividade dos osteoclastos e a reabsorção óssea⁸, o tratamento com bifosfonato é menos eficaz nos pacientes com OI tipo XV^{1,4}.

O acompanhamento multidisciplinar formado por enfermagem, psicólogo, terapeuta ocupacional, assistente social, nutricionista, pediatra, cirurgião ortopédico, fisioterapeuta, endocrinologista, geneticista, oftalmologista, neurologista e fonoaudióloga é indicado nesses casos e está sendo realizado no serviço em que acompanhamos o paciente.

Atualmente tem-se tornado mais importante a determinação da variante patogênica para a realização do aconselhamento genético de forma adequada, principalmente quando a genealogia é não informativa, como no caso que apresentamos, pois o risco de recorrência pode variar entre desprezível e 50%. No caso em questão, apesar de a maioria dos casos de OI ter recorrência desprezível quando os pais não têm OI, o risco de

recorrência passou a ser 25%, por se tratar de uma doença de herança autossômica recessiva.

Têm sido realizadas pesquisas com genotipagem de OI, abordando aspectos fisiopatológicos e prospecções de novos tratamentos (1,3,7,9), mas raros estudos abordam o papel crítico do WNT1 no desenvolvimento do cérebro^{5,10-12}, já bem descrito em organismos modelo^{2,13,14}.

A realização do diagnóstico etiológico que é uma etapa desejada por todas as famílias, compõe o direito à saúde e, nesse caso, faz parte da qualidade de atendimento ao paciente e sua família. O reconhecimento da OI tipo XV é necessário para a realização do aconselhamento genético adequado, orientando a família sobre as implicações da doença, incluindo o prognóstico.

AGRADECIMENTOS

A família do paciente em questão, por permitir o acesso aos dados, possibilitou a realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* [Internet]. 1979 Apr [cited 2020 Sep 19]; 16(2):101-116. Available from: <https://jmg.bmj.com/content/16/2/101>. doi: 10.1136/jmg.16.2.101.
2. Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, Marini JC. New perspectives on osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2011 Jun 14 [cited 2020 Sep 19]; 7(9): 540–557. Available from: nature.com/articles/nrendo.2011.81. DOI: 10.1038/nrendo.2011.81.
3. Panigrahi I, Didel S, Bellappalli R. Novel mutation in a family with WNT1-related osteoporosis. *Eur J Med Genet* [Internet]. 2018 Jan 27 [cited 2020 Sep 19]; 61(7):369-371. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1769721217303385?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.ejmg.2018.01.017.
4. Joeng KS, Lee Y-C, Jiang M-M, Bertin TK, Chen Y, Abraham AM, et al. The swaying mouse as a model of osteogenesis imperfecta caused by WNT1 mutations. *Hum Mol Genet* [Internet]. 2014 Aug [cited 2020 Sep 19]; 23(15): 4035–4042. Available from: <https://academic.oup.com/hmg/article/23/15/4035/2900711>. doi: 10.1093/hmg/ddu117.
5. Keupp K, Beleggia F, Kayserili H, Barnes AM, Steine M, Semler O, et al. Mutations in WNT1 Cause Different Forms of Bone Fragility. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2013 Apr 04 [cited 2020 Sep 19]; 92(4): 565–574. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002929713000827>. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.02.010.
6. Fahiminiya S, Majewski J, Mort J, Moffatt P, Glorieux FH, Rauch F. Mutations in WNT1 are a cause of osteogenesis imperfecta. *BMJ* [Internet]. 2013 Feb [cited 2020 Sep 19]; 50(5): 345–348. Available from: <https://jmg.bmj.com/content/50/5/345>. doi: 10.1136/jmedgenet-2013-101567.
7. Aldinger KA, Mendelsohn NJ, Chung BHY, Zhang W, Cohn DH, Fernandez B, et al. Variable brain phenotype primarily affects the brainstem and cerebellum in patients with osteogenesis imperfecta caused by recessive WNT1 mutations. *J Med Genet* [Internet]. 2016 Jun [cited 2020 Sep 19]; 53(6): 427–430. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4898782/>. doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103476.
8. Tauer JT, Robinson ME, Rauch F. Osteogenesis Imperfecta: New Perspectives From Clinical and Translational Research. *The American Society for Bone and Mineral Research* [Internet]. 2019 Feb [cited 2020 Sep 19]; 3(8): e10174. Available from: <https://asbmr.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jbm4.10174>. doi: 10.1002/jbm4.10174.
9. Laine CM, Joeng KS, Campeau PM, Kiviranta R, Tarkkonen K, Grover M, et al. WNT1 Mutations in Early-Onset Osteoporosis and Osteogenesis Imperfecta. *New Engl J Med* [Internet]. 2013 May [cited 2020 Sep 19]; 368(19): 1809-1816. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1215458>. doi: 10.1056/NEJMoa1215458.
10. Faqeih E, Shaheen R, Alkuraya FS. WNT1 mutation with recessive osteogenesis imperfecta and profound neurological phenotype. *J Med Genet* [Internet]. 2013 May 24 [cited 2020 Sep 19]; 50(7):491–492. Available from: <https://jmg.bmj.com/content/50/7/491>. DOI: 10.1136/jmedgenet-2013-101750.
11. Kuptanon C, Srichomthong C, Sangsin A, Kovitvanitcha, Suphapeetiporn K, Shotelersuk V. The most 5' truncating homozygous mutation of WNT1 in siblings with osteogenesis imperfecta with a variable degree of brain anomalies: a case report. *BMC Med Genet* [Internet]. 2018 Jul [cited 2020 Sep 19]; 19(1): 117-121. Available from: <https://bmcmedgenet.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12881-018-0639-0>. doi: 10.1186/s12881-018-0639-0.
12. Kantaputra PN, Sirirungruangsam Y, Visrutaratna P, Petcharunpaisan S, Carlson BM, Intachai W, et al. WNT1-associated osteogenesis imperfecta with atrophic frontal lobes and arachnoid cysts. *J Hum Genet* [Internet]. 2019 Apr [cited 2020 Sep 19]; 64(4): 291-296. Available from: <https://www.nature.com/articles/s10038-019-0565-9>. doi: 10.1038/s10038-019-0565-9.
13. McMahon AP, Gavin BJ, McMahon JA. Expression of multiple novel Wnt/inM-related genes during fetal and adult mouse development. *Genes Dev* [Internet]. 1990 Dec [cited 2020 Sep 19]; 4(12B): 2319-2332. Available from: <http://genesdev.cshlp.org/content/4/12b/2319>. doi 10.1101/gad.4.12b.2319.
14. Thomas KR, Musci TS, Neumann PE, Capocchi MR. Swaying is a mutant allele of the proto-oncogene Wnt-1. *Cell* [Internet]. 1991 Nov 29 [cited 2020 Sep 19]; 67(5): 969-976. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1835670/#:~:text=Mice%20homozygous%20for%20the%20recessive,proto%20oncogene%20Wnt%20D1>. doi: 10.1016/0092-8674(91)90369-a.

How to cite this article/Como citar este artigo :

Napoleão RNM, Morais SRL, Holanda AP, Holanda RP, Bastos FAG Filho, Pessoa ALS, et al. Apresentação clínica de osteogênese XV em um menino brasileiro de 4 anos. *J Health Biol Sci.* 2022; 10(1):1-4.