
CASO CLÍNICO

Características clínicas e radiográficas da osteogênese imperfeita associada à dentinogênese imperfeita

Clinical and radiographic features of osteogenesis imperfecta associated with dentinogenesis imperfecta

Cláudia Misue KANNO*

José Américo de OLIVEIRA**

RESUMO

A osteogênese imperfeita é uma doença hereditária que afeta tecido conjuntivo. Pode ser classificada em sete tipos, conforme as características clínicas, radiográficas, histológicas e genéticas, e subtipos, conforme a presença ou não de dentinogênese imperfeita. O objetivo do presente trabalho é apresentar um caso familiar de osteogênese imperfeita do tipo IV associada à dentinogênese imperfeita. A paciente apresentava deficiência de crescimento corpóreo e história de várias fraturas ósseas. Os dentes tinham a coloração marrom, com baixa incidência de cárie, embora pudessem ser observados desgastes de suas faces incisais ou oclusais. Aos exames radiográficos panorâmico e periapical, observou-se que as câmaras pulpares e canais radiculares eram amplos nos dentes em formação ou recém-erupcionados, mas obliterados naqueles totalmente irrompidos. Através do levantamento da história familiar constatou-se que o pai também era portador de osteogênese imperfeita, diagnosticada apenas após a quarta fratura de fêmur, com associação à dentinogênese imperfeita. Características semelhantes descritas nesse trabalho foram também observadas em uma irmã mais jovem.

Palavras-chave: Osteogênese Imperfeita; Dentinogênese Imperfeita; Colágeno Tipo I.

ABSTRACT

Osteogenesis imperfecta is a hereditary disorder that affects connective tissue. This disorder may be classified into seven types, according to clinical presentation, radiographic findings, mode of inheritance and histologic features, and into subtypes, depending on the absence or presence of dentinogenesis imperfecta. The most relevant clinical manifestations are represented by bone fragility, growth deficiency, blue sclera, hearing impairment and joint hypermobility. Craniofacial deformities include increased rates of open bite, anterior and/or posterior crossbite, class III occlusal relationship, prominent frontal bossae and short facial height. The aim of the present article is to report a familial case of osteogenesis imperfecta associated with dentinogenesis imperfecta. Clinical manifestations included short stature and the medical history of several bone fractures. Dentinogenesis imperfecta was also present, characterized by brown teeth, low incidence of caries, cracking and loss of enamel on occlusal surfaces caused by attrition. Radiographic findings included obliterated pulp chambers and root channels, although they were open in immature teeth. Similar characteristics were observed in the younger sister. The familiar history disclosed the first occurrence in the father, as he related four femoral fractures and had also manifested dentinogenesis imperfecta.

Keywords: Osteogenesis Imperfecta; Dentinogenesis Imperfecta; Collagen Type I

* Doutora em Estomatologia.

** Professor Titular da Disciplina de Anatomia da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP.

INTRODUÇÃO

A osteogênese imperfeita é uma doença autosômica dominante de tecido conjuntivo, relacionada em 95% dos casos a mutações no gene COL1A1 ou COL1A2⁴ as quais resultam em alterações quantitativas e/ou qualitativas na síntese de colágeno do tipo I⁸. Desta forma, todos os tecidos ricos em colágeno, como tendões, fâscias, dentina, córnea e esclera, dentre outros, podem ser afetados, ocasionando deficiência de crescimento corporal, hiper mobilidade articular, esclera azulada e perda de audição. No entanto, a principal manifestação clínica da osteogênese imperfeita é a fragilidade óssea, associada frequentemente a osteoporose, deformidades ou arqueamento de ossos longos, além de escoliose⁷.

As alterações craniofaciais podem ser representadas por uma maior incidência de mordida aberta ou cruzada anterior e/ou posterior, mordida do tipo Classe III de Angle, bossas frontais proeminentes e hipodesenvolvimento do terço médio da face². O crescimento de todos os ossos faciais é comprometido em maior ou menor grau, de acordo com a severidade da doença¹⁷.

A osteogênese imperfeita pode estar associada ou não à dentinogênese imperfeita. Em casos em que ocorre essa associação, as duas dentições podem ser constituídas por dentes opalescentes, cinzas, marrons ou amarelos, muitas vezes com consequências mais severas na dentição decídua¹⁵. A camada de esmalte apresenta-se normal em espessura e radiodensidade, mas tende a sofrer fraturas devido à fragilidade da dentina, que sofre, por consequência, um desgaste extenso por atrição da face oclusal ou incisal. Radiograficamente constata-se uma constrição cervical acentuada, raízes curtas e câmaras pulpares que em geral tornam-se obliteradas ao longo do tempo.

O sistema mais conhecido de classificação de osteogênese imperfeita é o de SILLENCE, SENN e DANKS¹⁴(1979), que tem como base os aspectos clínicos, radiográficos e modo de herança da doença. Permite classificá-la em quatro tipos distintos de acordo com o grau de severidade e progressão, e em subtipos, conforme a associação ou não com a dentinogênese imperfeita. Posteriormente, três novos tipos foram propostos considerando-se características histológicas (Tabela I)^{7,11,12,15}.

TABELA 1 – Características da osteogênese imperfeita tipos I a IV^{7,11,12,15}

| TIPO | CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS | PREVALÊNCIA | Mutações tipicamente associadas |
|------|---|---|--|
| I | Fragilidade óssea e esclera azulada. A primeira fratura ocorre durante o aprendizado de ficar em pé ou andar, mas poucas após a puberdade. Reparo sem complicações. Surdez ao final da adolescência, mais de 90% até os 30 anos de idade. Estatura relativamente normal, ambulacão normal sem arqueamento de ossos longos ou grandes deformidades ósseas. Escoliose branda. Dentinogênese imperfeita rara | 1:15000-20000 | COL1A1 |
| II | Letal durante a vida intra-uterina ou período perinatal devido à fragilidade óssea severa ou desenvolvimento subsequente de insuficiência pulmonar devido a fratura múltipla de costelas, falha congestiva da função cardíaca ou pneumonia. Recém nascidos apresentam ossos da calota craniana moles, face triangular típica com nariz aquilino, esclera azulada, extremidades curtas e deformadas com fraturas múltiplas e posição característica semelhante a sapo. 60% dos pacientes morrem no primeiro dia e 80% no primeiro mes. Associada à dentinogênese imperfeita. | 1:20000-60000 | Substituições da glicina em COL1A1 ou COL1A2 |
| III | Deformação progressiva de membros e coluna vertebral devido a fraturas múltiplas, fraqueza muscular, limitação marcante de mobilidade e retardo severo de crescimento, estatura muito baixa. Deformidade óssea na base do crânio pode ocasionar compressão da base do cérebro (invaginação basilar) e possível tetraplegia, comprometimento respiratório e morte súbita. Características cranio-faciais: cabeça aumentada, face triangular, bossas frontais alargadas e queixo pequeno. Perda auditiva precoce. Associada à dentinogênese imperfeita. | 1:50000-100000 | Substituições da glicina em COL1A1 ou COL1A2 |
| IV | Fenótipo que não se encaixa claramente nos tipos I-III. Deformidade óssea branda a moderada. Disfunção progressiva da mobilidade. Estatura variável com tendência a baixa, arqueamento de ossos longos, fraturas vertebrais. Fraturas ocorrem durante toda vida, com um período relativo de quiescência entre os 20 e 40 anos de idade. Diminuição mínima da expectativa de vida. Esclera normal ou acinzentada. Pode estar associada ou não à dentinogênese imperfeita. | Desconhecida | Substituições da glicina em COL1A1 ou COL1A2 |
| V | Diminuição branda a moderada da estatura. Calcificação da membrana interóssea do antebraço. Hiperplasia de calo ósseo, presença de uma banda radiopaca metafisária adjacente à lâmina de crescimento. Esclera normal. Não está associada à dentinogênese imperfeita. | 4-5% dos casos diagnosticados como osteogênese imperfeita | Desconhecida |
| VI | Estatura baixa, escoliose. Grande quantidade de tecido osteoide e padrão anormal de laminação óssea. Esclera branca. Não está associada à dentinogênese imperfeita. | Desconhecida | Desconhecida |
| VII | Estatura levemente baixa, coxa vara, esclera branca, sem associação à dentinogênese imperfeita, encurtamento do fêmur e úmero. Herança genética recessiva. | Desconhecida | Desconhecida |

O objetivo do presente trabalho é apresentar um caso familiar de osteogênese imperfeita associada à dentinogênese imperfeita, reunir conhecimentos atualizados sobre essa doença e propor cuidados odontológicos necessários.

RELATO DE CASO

Uma paciente do sexo feminino de 16 anos de idade, portadora de osteogênese imperfeita associada à dentinogênese imperfeita, procurou a Faculdade de Odontologia de Araçatuba - UNESP para exame dental de rotina. Ao exame físico, observou-se déficit de crescimento, arqueamento de membros inferiores, escoliose e claudicação. Constava na história médica progressiva oito fraturas de fêmur. Os dentes tinham a coloração marrom, com uma baixa incidência de cárie e desgastes acentuados das faces incisais e oclusais (Figura 1 e 2). As câmaras pulpares e canais radiculares,



FIGURA 1: Dentinogênese imperfeita em paciente portadora de osteogênese imperfeita. Dentes anteriores com coloração marrom.



FIGURA 2: Dentinogênese imperfeita em paciente portadora de osteogênese imperfeita. Fratura de esmalte em faces incisais. Ausência de cáries em dentes posteriores.

observados através de radiografias, estavam totalmente obliterados em dentes já irrompidos, mas eram amplos naqueles em formação ou recém-erupcionados (Figura 3). O dente 46 apresentava

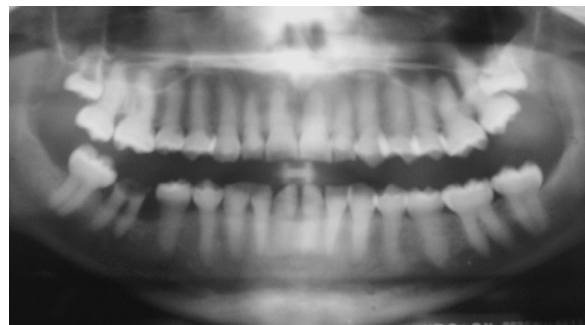


FIGURA 3: Radiografia panorâmica de paciente portadora de osteogênese imperfeita associada à dentinogênese imperfeita. Canais radiculares totalmente obliterados em dentes erupcionados.

desgaste oclusal severo com comprometimento da câmara pulpar. Devido à impossibilidade de tratamento endodôntico, optou-se pela exodontia, após antibioticoterapia profilática com amoxicilina. Características físicas semelhantes foram observadas em uma irmã mais jovem que também apresentava dentinogênese imperfeita (Figura 4). Ela já havia sofrido 11 fraturas de fêmur, ocasionadas por traumas pequenos como passo em falso. O levantamento da história familiar revelou ainda que a doença foi inicialmente diagnosticada no pai, que também era portador de dentinogênese imperfeita. No entanto, como tinha estatura dentro de padrões normais e não apresentava alterações extraesqueléticas evidentes, a doença só



FIGURA 4: Aspecto clínico frontal dos dentes da irmã da paciente retratada nas fotos anteriores.

fotos: Cláudia Misue Kamno, José Américo de Oliveira

foi diagnosticada após a sua quarta fratura de fêmur. Não havia história progressiva de osteogênese imperfeita na família.

DISCUSSÃO

O colágeno do tipo I é considerado a proteína mais abundante dos tecidos conjuntivos⁸, e representa 95% dos diversos tipos de colágeno encontrados em tecido ósseo⁷. Devido a essa ampla distribuição, anomalias em sua síntese podem ter consequências de severidade variável para os diversos tipos de tecido conjuntivo. Além de não exercerem de forma adequada suas funções estruturais, as moléculas de colágeno ficam mais sujeitas à degradação intra e extracelular. Os processos de migração e diferenciação celular também podem ser afetados devido à deficiência de interação célula-matriz. De fato, a severidade do distúrbio na interação colágeno-matriz extracelular parece ser um dos fatores determinantes no fenótipo dos diversos tipos de osteogênese imperfeita⁹.

Embora a osteogênese imperfeita seja classificada em sete tipos, há uma ampla variabilidade de fenótipos, o que parece ser justificado por cerca de 800 tipos de mutações já identificadas no gene do colágeno⁹. De uma forma geral, casos mais brandos de osteogênese imperfeita estão associados à menor quantidade de síntese de colágeno normal, enquanto que os mais severos implicam em alterações estruturais dessa molécula^{4,9,15,18}, o que ocasiona instabilidade da proteína⁷. Tais distúrbios resultam em arquitetura alterada da derme e tecido ósseo.

Os casos reportados no presente trabalho podem ser classificados como do tipo IV, que, segundo ROUGHLEY, RAUCH e GLORIEUX¹², é o que apresenta a maior variabilidade fenotípica. A classificação dessa doença nem sempre é tarefa fácil. Devido ao aumento gradativo de severidade, com a sobreposição de características dos diversos tipos dessa doença, alguns casos não se encaixam totalmente em uma categoria específica^{11,12,15}.

No presente relato familiar, constatou-se graus de severidade diferentes entre as duas gerações. A variabilidade fenotípica da osteogênese imperfeita dentro de uma mesma família pode ser atribuída ao mosaicismismo de células somáticas^{1,2,16}, especialmente nos casos em que a severidade do quadro clínico aumenta em gerações subsequentes¹⁶. Portadores de mosaicismismo de células somáticas apresentam duas linhagens celulares geneticamente distintas, uma com o gene normal ativo e outra com o mutado¹. O grau de mosaicismismo, ou seja, a porcentagem de células que expressam o gene normal do colágeno, determina a severidade do quadro clínico da doença^{1,3,16}.

Não houve relato prévio de osteogênese imperfeita na família. Nestas circunstâncias, o diagnóstico da doença pode ser extremamente difícil, especialmente na ausência de anomalias extraesqueléticas evidentes⁷ e quando as outras manifestações clínicas são discretas, como ocorreu com o pai. Além disso, não há um consenso sobre um critério mínimo para o diagnóstico clínico da osteogênese imperfeita^{11,15}. Para se estabelecer um diagnóstico diferencial, deve-se considerar a síndrome de Bruck, síndrome osteoporose-pseudoglioma, displasia panostótica fibrosa, hipofosfatasia, hiperfosfatasia autossômica recessiva idiopática, síndrome de Cole-Carpenter, osteoporose juvenil idiopática, além de abuso infantil¹¹.

A osteogênese imperfeita pode ser um importante fator limitante na qualidade de vida de seu portador. Vértices osteoporóticos não apresentam resistência suficiente para suportar as forças tenses do peso corpóreo, o que resulta em alterações posturais da cabeça e pescoço, escoliose e outras deformidades da coluna². Fraturas frequentes ocasionam dor, deformidades e inabilidades, enquanto que alterações na córnea e esclera podem levar a distúrbios visuais¹³. A possibilidade de serem portadores de doenças cardio-vasculares⁵ exige uma avaliação odontológica pré-operatória mais criteriosa, além de antibioticoterapia profilática na ocorrência de defeitos valvulares. Há

também uma tendência de haver tempo de sangramento aumentado devido a alterações vasculares⁷ e diminuição da agregação plaquetária⁶. Em conjunto, essas alterações predis põem a hemorragias subdurais⁶. No presente caso, no entanto, não foi possível observar clinicamente quaisquer alterações no padrão de sangramento durante a exodontia do 46 que não fossem controláveis com tamponamento.

De especial interesse à Odontologia, a osteogênese imperfeita pode estar associada à dentinogênese imperfeita, disfunções oclusais e discrepâncias crânio-faciais. A dentinogênese imperfeita também pode estar associada a outras síndromes, como a de Ehlers-Danlos, ou ocorrer de forma isolada. Acredita-se que as alterações ultraestruturais da dentina de pacientes portadores de osteogênese imperfeita indicam distúrbios na produção e organização de diversos componentes da matriz de dentina. Aparentemente, o metabolismo anormal do colágeno do tipo I compromete a migração de células mesenquimais pré odontoblásticas, assim como sua diferenciação terminal em dentinoblastos, processos secretórios seu ciclo de vida. Dentinoblastos assim originados sofrem morte celular precoce e são envolvidos por matriz de dentina. Esse processo é seguido por uma deposição rápida e desordenada de matriz de dentina anormal secretada por células semelhantes a odontoblastos, resultando na obliteração gradativa da câmara pulpar e canais radiculares⁴.

Além do comprometimento estético característico da dentinogênese imperfeita, a falta de suporte advinda da fragilidade da dentina frequentemente leva à fratura do esmalte normal, principalmente na face oclusal. O desgaste oclusal resultante pode contribuir para a perda de dimensão vertical. Essa alteração precoce nos casos de osteogênese, associada ao desenvolvimento deficiente dos processos alveolares¹⁷, pode contribuir para uma instabilidade oclusal e uma consequente movimentação habitual anterior da mandíbula². O consequente prognatismo mandibular também está associado a

alterações estruturais da articulação temporomandibular¹⁰. A magnitude das deformidades crânio-faciais parece estar diretamente correlacionada com a gravidade das alterações moleculares da síntese de colágeno, as quais determinam o grau de fragilidade óssea. Ossos assim constituídos estariam sujeitos a fatores epigenéticos que normalmente não seriam deformantes, como a ação da musculatura adjacente, peso do encéfalo e posicionamento da cabeça¹⁷.

CONCLUSÕES

A osteogênese imperfeita não tem cura, suas abordagens terapêuticas são apenas paliativas e visam diminuir deformidades ósseas, prover função normal e melhorar a qualidade de vida dentro do possível. A prevenção deve ser a regra que norteia toda a elaboração do plano de tratamento odontológico. Durante os procedimentos odontológicos, a atenção à postura do paciente e seus movimentos são cuidados necessários, além de prover uma posição confortável e segura. Procedimentos restauradores e protéticos têm prognóstico incerto nos casos de dentinogênese imperfeita, o que torna a prevenção de cárie e de doença periodontal a principal abordagem terapêutica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CABRAL, W.A.; MARINI, J.C. High Proportion of Mutant Osteoblasts Is Compatible with Normal Skeletal Function in Mosaic Carriers of Osteogenesis Imperfecta. *Am J Hum Genet.* V. 74, n. 4, p. 752-60, abr. 2004.
2. CHANG, P.C.; LIN, S.Y.; HSU, K.H. The craniofacial characteristics of osteogenesis imperfecta patients. *Eur J Orthod.* v. 29, n. 3, p. 232-7, set. 2006.
3. CONSTANTINOU, C.D.; PACK, M.; YOUNG, S.B.; PROCKOP, D.J. Phenotypic heterogeneity in osteogenesis imperfecta: the mildly affected mother of a proband with a lethal variant has the same mutation substituting cysteine for alpha 1-glycine 904 in a type I procollagen gene (COL1A1). *Am J Hum Genet.*, v. 47, n. 4., p. 670-9, out. 1990.
4. DE COSTER, P.J.; CORNELISSEN, M.; DE PAEPE, A.; MARTENS, L.C.; VRAL, A. Abnormal dentin structure in two novel gene mutations [COL1A1, Arg134Cys] and [ADAMTS2, Trp795-to-ter] causing rare type I collagen disorders. *Arch Oral Biol.* v. 52, n. 2, p. 101-019, fev. 2007.

5. ESKOLAA, M.J.; NIEMELA A.K.O.; KUUSINEN, P.R., TARKKAB, M.R. Coronary artery dissection, combined aortic valve replacement and coronary bypass grafting in osteogenesis imperfecta. **Interact Cardiovasc Thorac Surg**, v. 1, n. 2, p. 83-5, dez. 2002.
6. GRONINGER, A.; SCHAPER, J.; MESSING-JUENGER, M.; MAYATEPEK, E.; ROSENBAUM, T. Subdural hematoma as clinical presentation of osteogenesis imperfecta. **Pediatr Neurol**, v. 32, n. 2, p. 140-2, fev. 2005.
7. HUBER, M.A. Osteogenesis imperfecta. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 103, n. 3, p. 314-20, mar. 2007.
8. LODISH, H. , BERK, A.; ZIPURSKY, S.L.; MATSUDAIRA, P.; BALTIMORE, D.; DARNELL, J. **Molecular Cell Biology**. 4.ed. New York: WH Freeman, 2000.
9. MARINI, J.C. et al. Consortium for osteogenesis imperfecta mutations in the helical domain of type I collagen: regions rich in lethal mutations align with collagen binding sites for integrins and proteoglycans. **Hum Mutat**, v. 28, n. 3, p. 209-21, mar. 2007.
10. ORTEGA, A. O.; ROSA, V.L.; ZWIR, L.M.; CIAMPONI, A.L.; GUIMARAES, A.S.; ALONSO, L.G. Anatomic and dynamic aspects of stomatognathic structures in osteogenesis imperfecta: a case report. **Cranio**, v. 25, n. 2, p. 144-9, abr. 2007.
11. RAUCH, F.; GLORIEUX, F.H. Osteogenesis imperfecta. **Lancet**, v. 363, n. 9418, p. 1377-85, abr. 2004.
12. ROUGHLEY, P.J.; RAUCH, F., GLORIEUX, F.H. Osteogenesis imperfecta-clinical and molecular diversity. **Eur. Cell. Mater.**, v. 30, n. 5, p. 41-7, jun. 2003.
13. SCOTT, A.; KASHANI, S.; TOWLER, H.M. Progressive myopia due to posterior staphyloma in Type I Osteogenesis Imperfecta. **Int Ophthalmol**, v. 26, n. 4-5, p. 167-9, ago. 2005.
14. SILLENCE, D.O.; SENN, A.; DANKS, D.M. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. **J. Med. Genet.**, v.16, n. 02, p. 101-16, abr. 1979.
15. STEINER, R.D.; PEPIN, M.G.; BYERS, P.H. (Enviado em 28/Jan/2005) Osteogenesis Imperfecta. In: GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource (database online). Copyright, University of Washington, Seattle. 1997-2008. Available at <http://www.genetests.org>. Accessed [29/02/2008].
16. WALLIS, G.A.; STARMAN, B.J.; ZINN, A.B.; BYERS, P.H. Variable expression of osteogenesis imperfecta in a nuclear family is explained by somatic mosaicism for a lethal point mutation in the alpha 1(I) gene (COL1A1) of type I collagen in a parent. **Am J Hum Genet**, v. 46, n. 6, p. 1034-40, jun. 1990.
17. WALTIMO-SIRÉN, J.; KOLKKA, M.; PYNNÖNEN, S.; KUURILA, K.; KAITILA, I.; KOVERO, O. Craniofacial features in osteogenesis imperfecta: a cephalometric study. **Am J Med Genet A**, v. 133, n. 2, p. 142-50, mar. 2005.
18. WENSTRUP, R.J.; WILLING, M.C.; STARMANT, B.J.; PETER, H.; BYERS, P.H. Distinct Biochemical Phenotypes Predict Clinical Severity in Nonlethal Variants of Osteogenesis Imperfecta. **Am. J. Hum. Genet.**, v. 46, p. 975-982, 1990.

Recebimento: 11/4/2007

Aceito: 12/12/2008

Endereço para correspondência:

Cláudia Misue Kanno

Rua José Bonifácio, 1193

Telefone: (0XX18 3636-2822)

FAX: (0XX18 3636-3332)

e-mail: cmkanno@foa.unesp.br