

Revisão

Osteogênese imperfeita – características clínicas, moleculares e tratamento

Osteogenesis imperfecta – treatment, clinical and molecular traits

Gabriela Pinheiro Rebouças Martins*, Marcus Vinicius Amaral**, Henrique Douglas Melo Coutinho, M.Sc.***

*Discente, Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte FMJ, **Discente, Universidade Federal do Ceará UFC, ***Docente, Universidade Regional do Cariri, URCAR

Resumo

Osteogênese imperfeita (OI) é um distúrbio hereditário na formação óssea, que resulta principalmente em fragilidade óssea. Possui uma grande variabilidade fenotípica, que segue desde um leve aumento na incidência de fraturas a fraturas intrauterinas e morte no período perinatal. Mutações nos genes COL1A1 ou COL1A2 que codificam respectivamente as cadeias pro α 1(I) e pro α 2(I) do colágeno tipo I são responsáveis por mais de 90% dos casos de OI. Nesta artigo são revisadas as variantes clínicas e moleculares bem como as perspectivas de tratamento mais atuais utilizadas para OI. Foi realizada uma revisão na bibliografia especializada utilizando os bancos de dados internacionais Scielo, Lilacs, Highwire e Pubmed. A busca pela terapia gênica trás grandes perspectivas com relação à cura para OI.

Palavras-chave: Osteogênese imperfeita, COL1A1, COL1A2, colágeno tipo I.

Abstract

Osteogenesis imperfecta is a heritable disorder of bone formation with bone fragility being the major clinical feature. It exhibits a broad range of phenotype variability, ranging from light increase in the incidence of the fractures to multiple fracturing in utero and perinatal death. Mutations in either the COL1A1 or COL1A2 that encode the chains pro α 1(I) and pro α 2(I) of type I collagen are responsible for more than 90% of the cases of OI. In this article is revised the clinical and molecular variants as well as the more current perspectives of treatment for OI. It was made a review using the specialized bibliography disponible in the international databanks Scielo, Lilacs, Highwire and Pubmed. The search for the gene therapy introduces great perspectives with relation to the cure for OI.

Key-words: osteogenesis imperfecta, COL1A1, COL1A2, collagen type I.

Introdução

Osteogênese imperfeita (OI) é um distúrbio hereditário no metabolismo do colágeno I, comprometendo generalizadamente o tecido conjuntivo [1]. É uma doença heterogênea que resulta principalmente em fragilidade óssea, mas também pode ocorrer esclera azulada, dentinogênese imperfeita, e perda auditiva [2].

Exibe uma abrangência com relação à severidade clínica, variando de múltiplas fraturas intra-útero e morte perinatal, a estatura adulta normal com baixa incidência de fraturas [3].

É atualmente classificada em sete tipos baseados em apresentações clínicas e arquitetura óssea. Mutações nos genes do colágeno I (COL1A1 e COL1A2) estão comumente associadas à osteogênese imperfeita, mas não sendo considerado um pré-requisito para o diagnóstico, pois as novas formas de

OI (tipos V, VI, VII) não estão associadas com defeitos nos genes do colágeno I [3].

Mais de 200 mutações diferentes que afetam a síntese ou a estrutura do colágeno tipo I já foram encontradas em pacientes com OI. A heterogeneidade clínica desta doença reflete uma heterogeneidade ainda maior em nível molecular [4,5,6].

Por muito tempo, o tratamento da OI limitou-se às medidas conservadoras, com mínima atividade física e eventuais correções cirúrgicas das deformidades. Ultimamente, no entanto, o uso dos bifosfonatos, componentes inibidores da reabsorção óssea, como tratamento para OI mudou a qualidade de vida dos pacientes [7]. Por ser uma doença genética considerada incurável, terapias celulares e terapias gênicas estão sendo investigadas como potencial tratamento [9].

Recebido 9 de novembro de 2005; aceito 10 de janeiro de 2006.

Endereço para correspondência: Henrique Douglas Melo Coutinho, Universidade Federal da Paraíba – UFPB, Centro de Ciências Exatas e da Natureza – CCEN, Departamento de Biologia Molecular – DBM, Laboratório de Biologia Molecular E Ecologia – LABIME 58051-900 João Pessoa PB, E-mail: hdouglas@zipmail.com.br; h-douglas@bol.com.br

Osteogênese imperfeita e sua diversidade clínica

Uma grande gama de variações clínicas já foi reconhecida, desde a forma letal perinatal até apenas um leve aumento na frequência de fraturas. A heterogeneidade clínica pode ser explicada pelo menos em parte, pela heterogeneidade alélica: os fenótipos variam de acordo com a cadeia do protocólágeno I que está afetada, e de acordo com o tipo e a localização da mutação no locus [6].

O sistema de classificação de Sillence divide a OI em quatro tipos (I a IV) priorizando para análise dessa classificação a arquitetura óssea. As novas formas de OI (tipos V a VII), baseando-se apenas em apresentações clínicas poderiam estar todas incluídas no tipo IV de OI [3].

O tipo I é a forma mais branda, não sendo deformante e resultando em pacientes com estatura normal e tipicamente apresentando esclera azulada. Fraturas não são comumente observadas no nascimento sendo mais comuns durante o desenvolvimento infantil e decrescendo após a puberdade [3], é dividida em dois subtipos A e B baseado na presença ou ausência de dentinogênese imperfeita [10].

O tipo II é a forma mais severa sendo letal no período perinatal. Pacientes com OI tipo II mostram severas deformidades nos ossos longos, tórax e fraturas intra-útero. Insuficiência pulmonar é a principal causa de morte. Aproximadamente 60% dos afetados morrem no primeiro dia de vida e 80% morrem no primeiro mês principalmente por infecções ou insuficiência cardíaca congestiva [10].

O tipo III é uma rara doença autossômica recessiva caracterizada por moderada a severa fragilidade óssea. É a mais severa forma compatível com a sobrevivência após o período perinatal [7]. Fraturas intrauterinas, deformidade óssea, baixa estatura e face triangular são características de pacientes com OI tipo III [9].

O tipo IV é clinicamente o grupo mais diverso na classificação de Sillence e engloba todos os pacientes que não se encaixam nos tipos (I a III). O fenótipo pode variar de severo a brando, com os pacientes mais severamente afetados apresentando fraturas no nascimento, sofrendo moderada deformidade esquelética e adquirindo baixa estatura [3].

Estrutura normal do colágeno e sua relação com a osteogênese imperfeita

Algumas características do colágeno tipo I normal são essenciais na avaliação da patogenia da doença [6]. É a maior proteína da matriz extracelular da pele, ossos, tendões e muitos outros tecidos conjuntivos [11], trata-se de uma proteína trimérica (tendo três subunidades) com uma estrutura tripla hélice [3]. É codificada por dois genes: COL1A1 e COL1A2, localizados no braço longo do cromossomo 17 (17q21.31-17q22.05), e no cromossomo 7 (7q21.3-7q22.1) respectivamente [12]. Tem sua formação a partir de uma

proteína precursora, o pró-colágeno tipo I [13]. A molécula de pró-colágeno tipo I é formada por duas cadeias $\text{pro}\alpha 1(\text{I})$ codificadas no cromossomo 17 e uma cadeia similar mais distinta, de $\text{pro}\alpha 2(\text{I})$ codificada no cromossomo 7 [6].

A via desde a sequência de DNA até a proteína final de colágeno I envolve muitas etapas. A complexidade desta via cria muitas oportunidades para erros, na replicação, transcrição, tradução ou modificação pós-traducional, que podem causar a doença [13].

Natureza das mutações

Diversas mutações têm sido descobertas nos dois genes do colágeno tipo I, (COL1A1 e COL1A2), e estão sendo tabuladas nos arquivos das mutações do colágeno humano [3,8]. Aproximadamente 95% dos casos de OI são causados por mutações heterozigotas dominante nos genes COL1A1 e COL1A2 [14]. A maioria das mutações que causam a doença é de ação dominante [6], como citado a cima, mas algumas são recessivas, por exemplo, as mutações que causam OI tipo III, que são freqüentemente do tipo sentido trocado nos códons da glicina [6].

Estudos do colágeno I tem revelado dois tipos de defeitos, pacientes com OI leve (tipo I) tem uma redução na produção de colágeno [1], que está associada com mutações que resultam na interferência da síntese de mRNA por um alelo COL1A1, levando à metade a síntese de colágeno I [10], sendo caracterizado como efeito quantitativo, pacientes com a forma moderada ou severa de OI produzem uma estrutura anormal do colágeno I, caracterizando um defeito qualitativo [1].

Cerca de 85% das mutações são descritas como uma simples mudança de nucleotídeo, responsável pela substituição da glicina na tripla hélice, estas mutações afetam a propagação e o dobramento da proteína, Na matriz extracelular ela pode afetar o processamento do pró-colágeno ou interferir na relação colágeno-colágeno, ou ainda a interação colágeno-proteína da matriz extracelular [10]. Outras mutações incluem substituições sem sentido nos códons da arginina ou glutamina, e uma variedade de mutações em íntrons [3]. Códons finalizadores prematuros, pequenos trechos de inserção ou deleção (em geral de 1 ou dois pares de bases) ou mutações de sítio de corte constituem a maioria das mutações [6].

Genótipo x fenótipo

A relação entre genótipo e fenótipo em OI ainda está incompletamente entendido. Em geral, defeitos qualitativos são mais severos que os defeitos quantitativos. Dentre as mutações estruturais do colágeno uma ampla variedade de características fenotípicas tem sido detectada [10]. Existem algumas razões para explicar estas variações [3]. Primeiro, a tripla hélice do colágeno não é uma estrutura uniforme [3], e o papel bioquímico da cadeia onde ocorreu a mutação também é uma importante variante [10]. Segundo, as conseqüências intracelulares das mutações não são constantes. Finalmente,

as mutações genéticas não ocorrem isoladamente, mas outros fatores podem influenciar na resistência óssea. Estes fatores podem ser devidos a variações ambientais nutricionais ou genéticas entre os diferentes indivíduos, e provavelmente explica o fato de algumas mutações comumente observadas poderem ser associadas com uma grande variedade de fenótipos [3].

Tratamento

Historicamente, o tratamento tem sido limitado a vitaminas, suplementos hormonais, analgésicos para aliviar as dores ósseas crônicas, a detecção rápida de fraturas, uso de apoios ortopédicos e hastas intramedulares pra prevenir a deformidade progressiva [5]. Terapias farmacológicas têm sido usadas com pouco sucesso. Agentes usados na terapia farmacológica incluem, cálcio, flúor, calcitonin, esteróides anabólicos e magnésio. Recentemente, entretanto, o uso dos bifosfonatos em crianças com OI vem mostrando alguns efeitos na redução da incidência de fraturas [9]. Os bifosfonatos possuem componentes sintéticos que são análogos ao pirofosfato, um inibidor endógeno da reabsorção óssea [5]. Administrações endovenosas de bifosfanatos, desenvolvida no começo dos anos 90, estavam dentro dos primeiros agente que proporcionavam aos pediatras uma oportunidade para tratar crianças com OI [1]. Dentre os efeitos benéficos já relatados da terapia com bifosfonatos em OI estão, o aumento da densidade mineral óssea, diminuição da taxa de fraturas, normalização do metabolismo ósseo e significativa redução nas dores ósseas, e conseqüente melhoramento na qualidade de vida [5]. Terapias com bifosfonatos não são a cura para a OI, pois embora melhore a resistência óssea aumentando a qualidade de vida do paciente, não corrige os defeitos genéticos [3].

A perspectivas sobre a possibilidade de cura pela terapia gênica vêm aumentando a cada dia. Terapia gênica consiste na introdução de um gene em uma célula com o fim de obter um efeito terapêutico [13], entretanto, utiliza-la para OI é um grande desafio, pois a maioria das mutações é do tipo dominante negativa, e apenas fornecer o gene normal sem suprimir o gene mutante pode não causar um benefício significativo. Em contraste em algumas mutações onde ocorre apenas a perda de função, onde um alelo não é expresso ou é ausente, podem ser bem susceptíveis à terapia gênica, pois a introdução de cópias funcionais dos genes seria suficiente para a correção [9]. Muitas pesquisas estão sendo feitas com relação à terapia gênica para OI, mais ainda não existe um protocolo com eficácia comprovada. Com o advento da terapia gênica surgirão novas perspectivas para melhorar a qualidade de vida das pessoas com OI, é preciso lembra que essa busca recém se inicia.

Conclusão

A OI representa um conjunto de alterações genéticas que afetam a estrutura ou a síntese do colágeno tipo I, acarretando

fragilidade óssea e possível morte. Esta alteração genética ocorre em uma frequência de 1/10000 ou 1/12000. Devido ao fato de ser uma malformação genética, os mecanismos de tratamento ainda não são definitivos, sendo esta uma das áreas de expectativa de ação da terapia gênica. De qualquer forma, atualmente existem diversos métodos bioquímicos e moleculares tanto para diagnosticar durante o pré-natal, logo após o nascimento ou o risco de incidência deste problema. Uma vez detectado, os profissionais que trabalham na área de ortopedia (tanto médicos quanto fisioterapeutas) devem indicar aos pais cuidados respiratórios e precaução contra danos ósseos, além do tratamento com suplementação alimentar e a base de bifosfonatos.

Referências

1. Maasalu K, Haviko T, Martson A. Treatment of children with osteogenesis imperfecta in Estonia. *Acta Paediatr* 2003;92:452-5.
2. Cole WG. The molecular pathology of osteogenesis Imperfecta. *Clin Orthop Relat Res* 1997;343:235-48.
3. Roughley PJ, Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta - clinical and molecular diversity. *Eur Cell Mater* 2003;5:41-7.
4. Benusiené E, Kucinskas V. COL1A mutation analysis in lithuanian patients with osteogenesis imperfecta. *J Appl Genet* 2002;44(1):95-102.
5. Falk MS, Heeger S, Lynch KA, DeCaro KR, Bohach D, Gibson KS et al. Intravenous biphosphonate therapy in children with osteogenesis imperfecta. *Pediatrics* 2003;3(3):573-8.
6. Nussom RL, Mc Innes RR, Willard HF. Thompson e Thompson: Genética Médica. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.
7. Assis MC, Plotkin M, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta: novos conceitos. *Rev Bras Ortop* 2002;37(8):323-7.
8. Galicka AG. Mutations in type I collagen genes resulting in osteogenesis imperfecta in humans. *Acta Biochim Polonica* 2002;49(2):433-41.
9. Niyibizi C, Smith P, Mi Z, Robbins P, Evans C. Potential of gene therapy for treating osteogenesis imperfecta. *Clin Orthop Relat Res* 2000;379:126-33.
10. Marini JC, Forlino A. Osteogenesis imperfecta: prospects for molecular therapeutics. *Molecular Genetics and Metabolism* 2000;71:225-32.
11. Galicka A, Wolczynski S, Gindzienski A. Studies on type I collagen in skin fibroblasts cultured from twins with lethal osteogenesis imperfecta. *Acta Biochim Polonica* 2003;50(2):481-8.
12. Mooney SD, Teri E. Structural Models of Osteogenesis Imperfecta- associated Variants in the COL1A1 gene. *Molecular e Cellular Proteomics* 2002;11(1):862-75.
13. Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ, White RL. Genética Médica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999. Cap 14.
14. Lund AM, Hansen M, Kollerup G, Juul A, Teisner B, Skovby F. Collagen-derived marker of bone metabolism in osteogenesis imperfecta. *Acta Paediatr* 1998;87:1131-7.