Trabalhos Científicos

Título: Avaliação Da Resposta Terapêutica Ao Bisfosfonato Em Paciente Com Osteogênese Imperfeita Relacionada Ao Gene Ccdc134 Relacionado À Via Ras/mapk.

Autores: FELIPE EDUARDO CORREIA ALVES DA SILVA (INSTITUTO DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE - ICR HCFMUSP), MARIANA LENZA RESENDE (INSTITUTO DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE - ICR HCFMUSP), ROBERTA OLIVEIRA ANDRADE (INSTITUTO DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE - ICR HCFMUSP), DURVAL DAMIANI (INSTITUTO DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE - ICR HCFMUSP), GUIDO DE PAULA COLARES NETO (INSTITUTO DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE - ICR HCFMUSP), HAMILTON CABRAL DE MENEZES FILHO (INSTITUTO DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE - ICR HCFMUSP)

Resumo: A osteogênese imperfeita (OI) é um grupo de doenças caracterizado por fragilidade óssea, comumente associado a variantes patogênicas nos genes do colágeno do tipo 1 (COL1A1 e COL1A2). Apesar disso, outros genes, como o CCDC134, envolvidos na formação da matriz óssea têm sido associados à OI.Recém-nascido termo, masculino, adequado para idade gestacional, com pais primos de primeiro grau. Ele tinha olhos azuis com escleras acinzentadas, com múltiplas fraturas desde o primeiro mês de vida. Nas radiografias simples, foram detectados ossos wormianos em crânio, rarefação óssea difusa, fraturas bilaterais em diáfises femorais, fratura proximal da tíbia à direita, fratura proximal do úmero direito, fratura de metáfise proximal em úmero a esquerda, além de fratura em porção lateral da escápula. Posteriormente, ele evoluiu sem dentinogênese imperfeita, com múltiplas deformidades esqueléticas secundárias às fraturas, como pectus excavatum, arcos costais afilados, deformidade femoral em varo, encurtamento da tíbia e fíbula à esquerda em valgo, encurtamento do úmero direito e encurtamento ósseo da mão esquerda. O escore Z da densidade mineral óssea inicial do corpo subtotal foi -4,8. Devido às características fenotípicas e suspeita clínica de osteogênese imperfeita tipo 3, foi iniciado o tratamento aos nove anos de idade com ácido zoledrônico 0,025 mg/kg/dose semestralmente. Através do painel genético para fragilidade óssea, foi detectada variante patogênica em homozigose no gene CCDC134: NM_001304797:c.2 T>C:p.(?), dentro de um bloco de homozigose de aproximadamente 10 Mb no cromossomo 22 ([hg38] chr22:33,310,000-44,026,000) herdado de seus pais com heterozigose, associada à defeito na via RAS/MAPK. Aos 11 anos de idade, ele tem baixa estatura (escore Z de estatura -4,18), dificuldade de locomoção e necessidade de dispositivo adaptado para a deambulação. Além disso, ele desenvolveu acentuação da lordose cervical, luxação atlantoaxial com desvio posterior de C2, fratura do odontóide tipo II e retrolistese verdadeira de C2 sobre C3 e C3 sobre C4. Além das fraturas, ele evoluiu com redução do escore Z da densidade mineral óssea do corpo subtotal para -5,5, sugerindo uma má resposta terapêutica ao bisfosfonato.A maioria das variantes patogênicas associadas a OI com padrão autossômico recessivo costumam ser raras, graves e até letais. A forma ligada ao gene CCDC134 apresenta um fenótipo grave ligado à forma progressiva deformante ou até mesmo letal no período neonatal, sem evidência atual de benefício dos bisfosfonatos como parte do tratamento. Desta forma, o diagnóstico genético precoce pode contribuir para o prognóstico, tratamento e monitoração adequados destes pacientes.