

**RETARDO DO DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR – PARTE II**  
*NEURO-PSYCHIC-MOTOR DEVELOPMENT RETARDATION – PART II*

David Gonçalves Nordon<sup>1</sup>, Rodrigo Rejtman Guimarães<sup>1</sup>, Marta Wey Vieira<sup>2</sup>

**RESUMO DO CASO**

Paciente feminina de seis meses e três dias de idade. Mãe com talassemia menor. História de refluxo gastroesofágico fisiológico. Retardo do desenvolvimento neuropsicomotor (RDNPM); ao exame, hipertelorismo ocular, epicanto, ponte nasal baixa, narinas antevertidas, pescoço curto com excesso de pele, suturas afastadas, pregas palmares incompletas bilateralmente, com leve clinodactilia do dedo mínimo bilateralmente, e esclera azulada. Teste do pezinho com HbA, F e AF2.

**DISCUSSÃO**

1. Quais as hipóteses diagnósticas?  
RDNPM de uma criança pode se dever a diversos fatores e, às vezes, o seu diagnóstico pode ser complicado ou tardio. Qualquer RDNPM pode se originar da desnutrição, deficiência de vitaminas ou hemoglobinopatias.  
Retardos no desenvolvimento da fala podem se dever desde a defeitos de audição e dificuldades da mobilização dos

músculos envolvidos na fala até a alterações cerebrais que tornam a criança incapaz de falar, ou por não conseguir organizar a fala, ou aprender a falar, ou mobilizar os órgãos necessários para tal. Retardos no desenvolvimento motor da criança também podem ter origem cerebral, motora (como nas distrofias), metabólica (erros inatos do metabolismo) ou óssea (raquitismo).

O teste do pezinho leva ao diagnóstico de anemia falciforme; entretanto, a ausência de crises e de comprometimento do estado geral fala contra um retardo do DNPM devido a isto. Ao mesmo tempo, a paciente não apresentava comprometimento auditivo, infecção ou desnutrição. A alteração no seu exame físico é o que chama mais a atenção, e as características faciais associadas ao RDNPM falam a favor de Síndrome de Down.

A esclera azulada, entretanto, não aparece nesta síndrome, mas é característica da Osteogênese Imperfeita (OI). Embora a paciente ainda não tivesse apresentado fraturas, sua mãe foi questionada a respeito de fraturas na família, e o seguinte heredograma pôde ser elaborado:

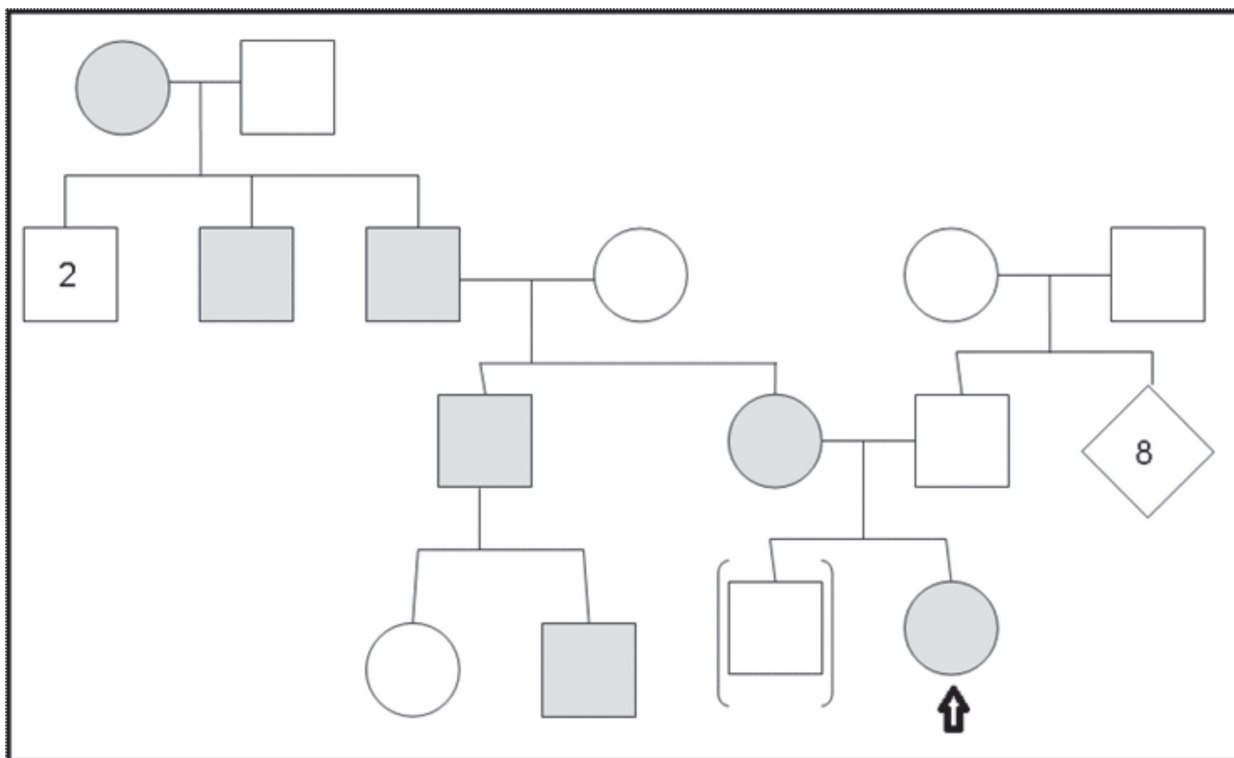


Figura 1. Heredograma

A Osteogênese Imperfeita (OI) é uma doença de origem genética autossômica recessiva ou dominante, que provoca fragilidade óssea e pode apresentar alterações corporais, esclera azulada e perda auditiva neurosensorial. Sua expressividade é bastante variável, sua penetrância é de 90% a 100%, sendo possível a existência de um amplo espectro de apresentações clínicas, e a sua origem genética já foi associada a mosaicismos

de células germinativas e a novas mutações, de modo que a probabilidade de acometimento de outros membros da família pode ser variável.

O gene envolvido é responsável pela formação das cadeias pró-alfa 2 de colágeno tipo I; existem sete tipos de OI, e apenas os tipos II e III são identificáveis intraútero (Tabela 1). Sua prevalência é de uma para cada 10 a 30 mil gestações.

Tabela 1. Apresentação dos diversos tipos de OI. Adaptado de Hackley & Merrit.

Tipo	Severidade	Herança	Perda auditiva	Apresentação
I	Moderada, não deformante	AD	Ocorre em +/- 50%	Altura normal ou baixa, esclera azulada.
II	Letal intraútero	AD	-	Fraturas múltiplas de costelas e ossos longos ao nascimento, deformidades graves, ossos longos largos, baixa densidade dos ossos do crânio, esclera azul escura.
III	Gravemente deformante	AD; rara recessiva.	Frequente	Baixa estatura, face triangular, escoliose grave, esclera cinzenta ou azul, dentinogênese imperfeita.
IV	Moderadamente deformante	AD	Alguns	Estatura moderadamente baixa, escoliose moderada a grave, esclera cinza ou branca, dentinogênese imperfeita.
V	Moderadamente deformante	AD	Não	Estatura baixa, deslocamento da cabeça do rádio, membrana interóssea mineralizada, calo hiperplástico, esclera branca.
VI	Moderada a gravemente deformante	Incerta	Não	Estatura moderadamente baixa, escoliose, acúmulo de osteoide em tecido ósseo, lamelação óssea de padrão de escama de peixe, esclera branca.
VII	Moderadamente deformante	AD	Não	Estatura levemente baixa, úmero e fêmur curtos, coxa vara, esclera branca.

**AD: Autossômica dominante. AR: Autossômica recessiva.**

2. Quais exames devem ser solicitados?

Cariótipo para excluir trissomia do 21; no caso, o cariótipo do paciente veio 46,XX.

Para a OI, outros exames diagnósticos podem ser realizados, como radiografias, para demonstrar alterações ósseas; biópsias de pele, usadas para observar alterações do colágeno, mas de baixo exame de valor preditivo negativo; e testes genéticos, para encontrar o gene com alteração. Isto é, contudo, desnecessário neste caso, que, por possuir baixas complicações e bom prognóstico, acarretaria apenas ônus para instituições de saúde. O diagnóstico pôde ser instituído a partir da história clínica e elaboração do heredograma, mostrando um padrão de transmissão autossômico dominante.

3. Qual a conduta a ser tomada?

O tratamento para a doença deve ser multiprofissional e atua de diversas formas: no tratamento imediato da lesão, através da colocação de talas, em vez de gesso, uma vez que este pode comprometer a osteopenia; de forma preventiva, através da colocação de varas de titânio ou aço inoxidável no interior do osso, ou através do uso de bisfosfonatos, que se mostraram seguros desde o nascimento. Contudo, uma recente revisão da Biblioteca *Cochrane* mostrou que os bisfosfonatos, tanto orais como intravenosos, embora capazes de aumentar a densidade

óssea, não se mostraram efetivos na prevenção de fraturas, sendo necessários mais estudos. A conclusão mostra-se lógica, uma vez que a doença envolve uma formação defeituosa do osso devido ao colágeno. Desse modo, um maior depósito de cálcio poderia ajudar, porém não curar a doença, já que a qualidade do tecido ósseo continuaria comprometida.

Por fim, profissionais de outras áreas, como fisioterapia e terapia ocupacional, devem intervir para orientar tanto os pais como a criança sobre as melhores formas de realizar as tarefas diárias e exercícios que possam fortalecer seus músculos e evitar fraturas. Novas terapias gênicas e com células-tronco trazem novas perspectivas atualmente de tratamento para esta doença, mas ainda estão no seu início.

O aconselhamento genético é de extrema importância na OI, diante de seu padrão autossômico dominante e variáveis graus de apresentação. Contudo, justamente por suas características de expressividade e penetrância, além das variações de formas de transmissão genética, isto pode ser, muitas vezes, bastante difícil. No caso apresentado, a mãe possuía 50% de possibilidade de passar a síndrome adiante, assim como a sua filha. A gravidade, contudo, embora baixa, por ser do tipo I, é bastante variável, e é impossível assegurar aos familiares se eles terão de se preocupar, ou não, com o desenvolvimento dos seus filhos.

## REFERÊNCIAS

1. Morgan JA, Marcus PS. Prenatal diagnosis and management of intrauterine fracture. *Obstet Gynecol Surv.* 2010; 65(4):249-59.
2. Ries L, Frydman M, Barkai G, Goldman B, Friedman E. Prenatal diagnosis of a novel COL1A1 mutation in osteogenesis imperfecta type I carried through full term pregnancy. *Prenat Diagn.* 2000; 20(11):876-80.
3. Tosi LL. Osteogenesis imperfecta. *Curr Opin Pediatr.* 1997; 9:94-9.
4. Thompson EM. Non-invasive prenatal diagnosis of osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet.* 1993; 45:201-6.
5. Andersen PE Jr, Hauge M. Osteogenesis imperfecta: a genetic, radiological, and epidemiological study. *Clin Genet.* 1989; 36:250-5.
6. Hackley L, Merrit L. Osteogenesis Imperfecta in the Neonate. *Adv Neonat Care.* 2008; 8:21-30.
7. Jones LK. Síndrome de Down. In: Jones LK. *Smith padrões reconhecíveis de malformações congênicas.* 5ª ed. São Paulo: Manole; 1997. p. 8-13.
8. McLean KR. Osteogenesis imperfecta. *Neonat Netw.* 2004; 23:7-14.
9. Steiner RD, Pepin MG, Byers PH. Osteogenesis imperfecta. In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, editores. *GeneReviews [Internet].* Seattle: University of Washington; 2005.
10. Minch CM, Kruse RW. Osteogenesis imperfecta: a review of basic science and diagnosis. *Orthopedics.* 1998; 21(5):558-65.
11. Clark C. Osteogenesis imperfecta: an overview. *Nurs Stand.* 2001; 16:47-52.
12. Cole WG. Advances in osteogenesis imperfecta. *Clin Orthop Relat Res.* 2002; 401:6-16.
13. Marini JC. Do bisphosphonates make children's bones better or brittle? *N Engl J Med.* 2003; 349(5):423-6.
14. DiMeglio LA, Ford L, McClintock C, Peacock M. Intravenous pamidronate treatment of children under 36 months of age with osteogenesis imperfecta. *Bone.* 2004; 35(5):1038-45.
15. Phillipi Carrie A, Remington Tracey, Steiner Robert D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 8(4):CD005088.
16. Millington-Ward S, McMahon HP, Farrar GJ. Emerging therapeutic approaches for osteogenesis imperfecta. *Trends Mol Med.* 2005; 11(6):299-305.
17. Jones LK. Síndrome da osteogênese imperfeita, tipo I. In: Jones LK. *Smith padrões reconhecíveis de malformações congênicas.* São Paulo: Manole; 1997. p. 486-9.



**SUMEP**

SOCIEDADE UNIVERSITÁRIA MÉDICA DE ESTÍMULO À PESQUISA

*Cursos, Congressos, conferências e pesquisas*

*25 Anos promovendo a cultura do estudante de medicina.*

*Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba.*