

CECÍLIA OLIVEIRA BARBOSA BUCK

ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DAS
OSTEOCONDRODISPLASIAS DE
MANIFESTAÇÃO PERINATAL NA
AMÉRICA DO SUL

CAMPINAS

2011

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Faculdade de Ciências Médicas

ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DAS
OSTEOCONDRODISPLASIAS DE
MANIFESTAÇÃO PERINATAL NA
AMÉRICA DO SUL

Cecília Oliveira Barbosa Buck

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas – UNICAMP para obtenção de título de Doutor em Ciências Médicas, área de concentração em Genética Médica. Sob orientação da Prof^a. Dra. Denise Pontes Cavalcanti

Campinas, 2011

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
ROSANA EVANGELISTA PODEROSO – CRB8/6652
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

B855e

Buck, Cecília Oliveira Barbosa, 1975-
Estudo clínico-epidemiológico das
osteocondrodysplasias de manifestação perinatal na
América do Sul. / Cecília Oliveira Barbosa Buck. –
Campinas, SP : [s.n.], 2011.

Orientador : Denise Pontes Cavalcanti
Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de
Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Doenças do Desenvolvimento Ósseo. 2. Genética
Médica. 3. Prevalência. 4. Epidemiologia. 5.
Anormalidades Congênitas. I. Cavalcanti, Denise
Pontes. II. Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Clinical-epidemiological study of prenatal-onset
osteocondrodysplasias in South-America

Palavras-chave em inglês:

Bone Diseases, Developmental

Genetics, Medical

Prevalence

Epidemiology

Congenital Abnormalities

Área de concentração: Genética Médica

Titulação: Doutor em Ciências Médicas

Banca examinadora:

Denise Pontes Cavalcanti [Orientador]

Décio Brunoni

Juan Clinton Llerena Júnior

Antonia Paula Marques de Faria

Louis Bernard Klaczko

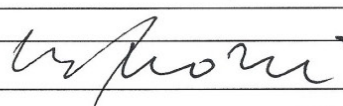
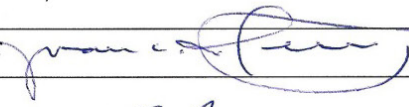
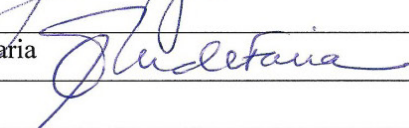
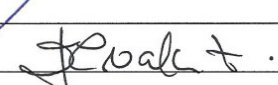
Data da defesa: 29-08-2011

Programa de Pós-Graduação: Ciências Médicas

Banca examinadora de Tese de Doutorado

Cecília Oliveira Barbosa Buck

Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Denise Pontes Cavalcanti

Membros:	
Professor (a) Doutor (a) Decio Brunoni	
Professor (a) Doutor (a) Juan Clinton Llerena-Junior	
Professor (a) Doutor (a) Louis Bernard Klaczko	
Professor (a) Doutor (a) Antonia Paula Marques de Faria	
Professor (a) Doutor (a) Denise Pontes Cavalcanti	

Curso de pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 29/08/2011

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu pai, João, que me introduziu aos encantos da genética médica aos 13 anos de idade e cujos exemplos de sabedoria, dedicação e amor pela medicina sempre guiaram meus passos. Seu trabalho pioneiro na década de 1980, bem como a paixão pelo tema, de certa forma lançaram as bases para que hoje eu pudesse estar apresentando esta obra.

AGRADECIMENTOS

Aos pediatras e à equipe da coordenação do ECLAMC (Soraya Cantarini, Alejandra Mariona, Hebe Campaña), por disponibilizarem o material referente aos casos que foram incluídos neste estudo;

Aos Coordenadores do ECLAMC (Dr. Eduardo Castilla e Dra. Ieda Orioli), por cederem o material do ECLAMC para a realização deste estudo;

A Eduardo Castilla, Ieda Orioli, Jorge Lopez-Camelo e Maria da Graça Dutra, co-autores do artigo decorrente deste estudo que foi submetido à publicação, pela importante contribuição na sua elaboração;

Aos especialistas em OCD (Dra. Martine Le Merrer, Dr. Pierre Maroteaux, Dr. Gioacchino Scarano, Dr. Andrea Superti-Furga) pela valiosa contribuição na interpretação e avaliação de alguns casos de difícil diagnóstico;

À Prof^a. Dra. Denise P. Cavalcanti, minha orientadora, sem cujo apoio, estímulo e compreensão este trabalho teria sido impossível;

Aos médicos do programa de Genética Perinatal do CAISM/Unicamp, Dra. Carolina Moreno e Dr. Maurício Sakata, e à estagiária Tathiane Moura, pela ajuda com o material referente aos casos do hospital A33 (CAISM/Unicamp);

À minha família:

- Aos meus pais, Vera e João, pelo apoio incondicional e estímulo, mesmo que à distância;
- À minha avó Maria, pela confiança desde sempre no meu “talento extraordinário”;

- Aos meus sogros, Vilda e Antônio Geraldo Buck, pelo estímulo ao meu crescimento profissional e pelo carinho e apoio de todas as horas - sem a sua ajuda este trabalho não existiria;
- Ao meu marido Kelmerson Buck e aos meus filhos Davi e Ana Carolina, pela paciência e pela compreensão ao longo destes 4 anos;
- À Marlene Braz, pelo estímulo desde o início de minha carreira profissional e valorosos comentários em momentos oportunos.

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	vii
AGRADECIMENTOS	ix
SUMÁRIO	xi
LISTA DE ILUSTRAÇÕES	xiii
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	xvii
RESUMO	xxi
ABSTRACT	xxiii
I – INTRODUÇÃO	25
I.1 – BREVE REVISÃO DA LITERATURA	28
I.1.1 – Epidemiologia	29
I.1.2 – Classificação	34
I.1.3 – Diagnóstico	42
I.1.4 – O ECLAMC	50
II – OBJETIVOS	53
II.1 – OBJETIVO GERAL	55
II.2 – OBJETIVOS ESPECÍFICOS	55
III – CAPÍTULOS	57

III.1 – ARTIGO SUBMETIDO PARA PUBLICAÇÃO	59
III.2 – RESULTADOS GERAIS	83
IV – DISCUSSÃO GERAL	93
V – CONCLUSÕES GERAIS	101
VI – REFERÊNCIAS	105
VII – ANEXO	113
VIII – APÊNDICES	117
VIII.1 – APÊNDICE 1	119
VIII.2 – APÊNDICE 2	122
VIII.3 – APÊNDICE 3	128
VIII.4 – APÊNDICE 4	133

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

	PÁG.
Figura 1:	30
Resumo dos principais estudos epidemiológicos sobre OCD ao nascimento, com exceção do estudo de Källén e cols. (1993), com indicação da prevalência encontrada (por 10.000 nascimentos) e seus respectivos intervalos de confiança 95% e do número de nascimentos observados.	
Quadro 1:	31
Resumo dos estudos epidemiológicos sobre osteondrodiasplasias de manifestação perinatal até o momento.	
Quadro 2:	36
Resumo das classificações das doenças do esqueleto, incluindo as osteondrodiasplasias (OCD), desde a sua criação (1969) até a última revisão, em 2010.	
Table 1:	77
Distribution of OCD by diagnostic groups according to the international classification (with some modifications) and by diagnostic evidence level (DEL). Numbers in parenthesis represent the total number of deaths (stillbirths and early neonatal death). Prevalence (per 100,000) with the 95% CI is also shown for the total of each specific type of OCD.	
Table 2:	81
Distribution of cases and controls by birth weight, gestational age and by proportion of premature births. Distribution by birth weight is presented with the total number of cases as well as by stratification in five different gestational periods.	
Table 3:	82
Comparison of parental ages and parity between cases and controls. Evaluation of paternal age among cases DEL-1 (compared to all controls) according to specific diagnostic groups or types.	

Figura 2:	86
Distribuição da prevalência das OCD por ano (A) e por país (B). As prevalências ao nascimento são apresentadas, em ambas, com o número de nascimentos observados e os intervalos de confiança 95%.	
Tabela 4:	87
Distribuição dos casos de OCD por país, incluindo o número de hospitais participantes por país. Também são apresentados os números de casos esperados e observados por país e as prevalências para cada um deles.	
Tabela 5:	88
Comparação do diagnóstico sugerido com o diagnóstico final para os 139 casos com radiografias de esqueleto para confirmação do diagnóstico.	
Figura 3:	89
Diagnóstico pré-natal: na figura A, a primeira coluna indica a frequência de realização de US no pré-natal, a segunda indica a frequência do diagnóstico de OCD (para os casos com pelo menos um US feito) e a terceira, os tipos de OCD diagnosticadas para os casos com alguma evidência de OCD no resultado do US. Na figura B, comparação dos diagnósticos pré (US) e pós-natal (RX) para os principais tipos de OCD dos NED 1 e 2 com um diagnóstico específico proposto no US.	
Tabela 6:	91
Comparação dos diagnósticos pré (US) e pós-natal (RX) para os casos de OCD dos NED 1 e 2 com um diagnóstico específico proposto no US.	
Tabela 7:	
Taxas de consanguinidade parental em casos e controles por país.	92
Figura 4:	95
Comparação das prevalências gerais de OCD nos estudos anteriores e no presente estudo, com indicação do número de nascimentos observados e dos intervalos de confiança 95% das referidas prevalências. (Adaptação da figura 1).	
Anexo:	115
Figura 5: Cópia da ficha ECLAMC utilizada para coleta dos dados referentes aos casos e controles incluídos no programa desde 2002	

Apêndice 1: 119

Tabela 8: a distribuição dos casos avaliados por hospital de origem, com separação por níveis de evidência para os casos válidos e indicação de quantos casos foram excluídos por hospital.

Apêndice 2: 122

Tabela 9: período de participação de cada hospital no programa nos anos estudados; número de nascimentos observados e de casos (esperados e observados) por hospital com o cálculo das prevalências (e respectivos intervalos de confiança 95%) por hospital, por país e por ano no período estudado.

Apêndice 3: 128

Tabela 10: principais diagnósticos realizados no estudo, organizados de acordo com os grupos diagnósticos da última nosologia (2010). Também são apresentados o(s) número(s) OMIM de cada OCD, o modo de herança e o(s) gene(s) responsável(is).

Apêndice 4: 133

Exemplos de casos classificados como NED1 (**Figura 5**) e quadro com alguns exemplos de descrições classificadas como Níveis de Evidência Diagnóstica (NED) 2 a 4 (**Quadro 3**).

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3D – Tri-dimensional (em 3 dimensões)

a – Anos

AS – América do Sul

CCP – Costela-curta polidactilia

CHILD – *Congenital Hemi-dysplasia, Ictiosis and Limb Defects*

COL – Colágeno

Cols. – Colaboradores

D – Displasia

d – dias

DNA – Ácido desoxi-ribonucléico

DTDST – *Diastrophic dysplasia sulfate transporter* (gene)

ECLAMC – Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas

EVC – Ellis-van Creveld (gene)

EXT – *Exostosin* (gene)

FGFR3 – *Fibroblast Growth Factor Receptor 3* (gene)

Fig – Figura

G – Grupo (referente aos grupos de OCD da classificação internacional)

g – Grama(s)

HOSP - Hospital

IC95% - Intervalo de confiança 95%

ISDR – *International Skeletal Dysplasias Registry*

ISDS – *International Skeletal Dysplasias Society*

IVG – Interrupção voluntária da gestação

MIM – *Mendelian Inheritance In Man*

MMII – Membros inferiores

N – número

NED – Nível de evidência diagnóstica

NM - natimortos

NV – nascidos vivos

OCD – Osteocondrodisplasias

OI – Osteogênese Imperfeita

OMIM – *Online Mendelian Inheritance in Man*

OR – *Odds ratio*

POP - Populacional

Prev – Prevalência

Prof – Professor

PTH - *Parathyroid hormone* (gene)

RMRP - *mitochondrial RNA-processing endoribonuclease, RNA component of* (gene)

RN – Recém-nascido

RNA – Ácido ribonucleico

Sem – Semana(s)

SOX9 – *SRY-related HMG-box gene 9* (gene)

TNSALP – *Tissue-nonspecific alkaline phosphatase* (gene)

US – Ultra-som (ultrassonografia)

RESUMO

Osteocondrodysplasias (OCD) ou displasias esqueléticas são um grupo heterogêneo de doenças genéticas que afetam o crescimento e o desenvolvimento do esqueleto e possuem alta morbimortalidade associada. Apesar dos avanços recentes no diagnóstico pré-natal e no conhecimento das bases moleculares das OCD, o seu diagnóstico ainda se baseia em anamnese, exame físico e radiografias de esqueleto. A prevalência habitualmente referida de 2,0/10.000, baseada em poucos estudos com populações pequenas, é subestimada. O objetivo deste estudo foi avaliar a epidemiologia das OCD na América do Sul (AS) utilizando uma grande população de mais de 1,5 milhões de nascimentos. Os casos de OCD foram selecionados dos arquivos do ECLAMC (um programa colaborativo de base hospitalar, caso-controle, para vigilância de defeitos congênitos) por dois códigos específicos (75640-OCD e 75650-Osteogenesis Imperfecta). Todos os casos nascidos entre 2000-2007 foram revisados e os diagnósticos finais foram escalonados em quatro níveis de evidência diagnóstica (NED), sendo o NED1 (padrão-ouro) casos com boas radiografias ou estudo molecular confirmando o diagnóstico. No período do estudo, 132 hospitais em 9 países sul-americanos observaram 1.544.496 nascimentos. Todos os 51.827 controles nascidos no mesmo período foram utilizados para comparação. Excluídos 44 casos, a prevalência geral foi de 3,2/10.000 (IC95% 2,9-3,5) (492 casos em 1.544.496 nascimentos) e 33,6 (25,3-42,3) nos natimortos. Casos letais foram 50% (natimortos e óbito neonatal precoce). O diagnóstico foi referido como pré-natal na maioria dos casos (359-73%). Os grupos de OCD mais frequentes, segundo a classificação internacional, foram: G-1 (FGFR3) – 31%; G-25 (OI) – 23,5%; G-9 (CCP) – 4,5%; G-2 (Colágeno 2) – 4%; G-18 (*Bent bones*) – 4%. As prevalências das OCD mais comuns foram: OI – 0,74 (0,61–0,89); D. Tanatofórica – 0,47 (0,36–0,59); Acondroplasia – 0,44 (0,33–0,56); D. Campomélica – 0,10 (0,05–0,16). A taxa de mutação/gameta/geração para Acondroplasia foi $1,74 (1,25–2,25) \times 10^{-5}$. Idade paterna, paridade e consanguinidade foram maiores nos casos que nos controles (31,2 anos X 28,9 anos; 2,6 X 2,3; 5,4% X 1,0%; $P < 0,001$). Idade materna elevada nos casos em relação aos controles (26,4 anos X

25,4 anos, $P < 0,001$) não foi confirmada por regressão logística considerando idades paterna e materna e paridade como fatores de risco para OCD (OR=1,63 para idade paterna > 39 anos; 0,79 para idade materna > 34 anos e 1,3 para paridade > 1). Peso e idade gestacional foram menores nos casos que nos controles (2498,1 g X 3198,6 g, $P < 0,001$), permanecendo a diferença para o peso após estratificação apenas para gestações de 31-35, 36-40 e 41-44 semanas ($P < 0,001$, $P < 0,001$ e $P < 0,05$, respectivamente). A prevalência geral de 3,2/10.000 encontrada parece mais verossímil, sustentada por uma população numerosa e heterogênea, com grande diversidade étnica em sua composição, onde interrupções da gestação não são permitidas. Este estudo também observou uma alta taxa de diagnóstico pré-natal das OCD na AS e confirmou: a elevada morbi-mortalidade associada às OCD, a idade paterna elevada (especialmente nos casos de herança dominante) e altas taxas de consangüinidade nos casos de OCD (especialmente os de herança recessiva) e na população controle da AS.

ABSTRACT

Osteochondrodysplasias (OCD) are a heterogeneous group of genetic diseases that affect skeletal growth and development with a high infant morbid-mortality. Despite the great advances in prenatal diagnosis and knowledge of OCD molecular bases in the last twenty years, OCD diagnosis still relies upon anamnesis, clinical examination and skeletal X-rays. The currently accepted birth prevalence rate of OCD (2.0/10,000), based on few studies with small populations, is underestimated. This study aimed to assess OCD epidemiology in South America (SA) based on a large population of more than 1.5 million births. The OCD cases were ascertained from ECLAMC (a case-control, collaborative hospital-based program for birth defects surveillance) database through two specific codes (75640 for “generic” OCD and 75650 for Osteogenesis Imperfecta). All cases born from 2000 to 2007 were revised and final diagnoses ranked in four diagnostic evidence levels (DEL), being the DEL1 (gold-standard) those cases with good X-rays or DNA test supporting a certain diagnosis. During the 8-year period, 132 hospitals from nine South-American countries examined 1,544,496 births. For comparative analysis, all 51,827 controls born in the same period were used. After excluding 44 cases, overall OCD birth prevalence was 3.2 per 10,000 (95% CI 2.9-3.5) (492 cases per 1,544,496 births) and 33.6 (25.3-42.3) among stillbirths. Lethal cases (stillbirths plus early neonatal death) were 50%. Prenatal ultrasound diagnosis was referred in most cases (359 – 73%). The most frequent OCD groups, according to the international classification, were: G-1 (FGFR3) – 31%; G-25 (OI) – 23,5%; G-9 (SRP) – 4,5%; G-2 (Collagen 2) – 4% and G-18 (Bent bones) – 4%. The prevalence of the main OCD types were: OI – 0.74 (0.61–0.89); Thanatophoric D. – 0.47 (0.36–0.59); Achondroplasia – 0.44 (0.33–0.56); Campomelic D. – 0.10 (0.05–0.16). The mutation rate/gamete/generation for Achondroplasia was $1.74 (1.25–2.25) \times 10^{-5}$. Paternal age, parity and consanguinity rate were significantly increased in cases compared to controls (31.2 years X 28.9 years; 2.6 X 2.3; 5.4% X 1.0%; $P < 0.001$). Increased maternal age in cases against controls’ (26.4 years X 25.4 years, $P < 0.001$) was not confirmed by logistic regression including paternal age (OR=1.63 for paternal age > 39 years), parity

(OR=1.3 for parity > 1) and maternal age (OR=0.79 for maternal age > 34 years) as risk factors for OCD. Birth weight and gestational age were lower in cases than in controls (2498.1 g X 3198.6 g, $P < 0.001$), and the difference for birth weight remained significant for gestational ages 31-35, 36-40 and 41-44 weeks after stratification ($P < 0.001$, $P < 0.001$ and $P < 0.05$, respectively). The OCD overall birth prevalence rate of 3.2 per 10,000 found seems more verisimilar, supported by a large and heterogeneous population with great ethnic diversity and without pregnancy terminations. This study also indicates a high rate of prenatal OCD diagnosis in SA and confirms: the high OCD-associated infant morbidity-mortality, the increased paternal age (especially for cases with autosomal dominant inheritance) and the high parental consanguinity rates in both OCD cases (especially those with autosomal recessive inheritance) and in SA control population.

I – INTRODUÇÃO

As displasias esqueléticas ou osteocondrodisplasias (OCD) são um grupo de doenças geneticamente determinadas que afetam o crescimento e o desenvolvimento do esqueleto. Embora outras malformações ou defeitos congênitos possam estar associados em alguns casos, o acometimento esquelético costuma ser o principal responsável pela elevada morbimortalidade associada a estas doenças.^{1,2}

Nas duas últimas décadas, grandes esforços vêm sendo empregados para a identificação das bases moleculares das OCD, fazendo que cerca de 70% delas já tenham sua etiologia genética definida.³ Para o diagnóstico deste grupo de doenças, entretanto, recursos simples como anamnese, exame clínico e uma boa radiografia do esqueleto são suficientes, na grande maioria dos casos. Dada a crescente disponibilidade e facilidade no acesso a estes exames em algumas localidades, contudo, os testes moleculares vêm sendo amplamente utilizados como recurso adicional aos exames anteriormente citados, seja para o diagnóstico diferencial, para fins acadêmicos ou, mesmo, para confirmação de um diagnóstico estabelecido em bases clínicas e radiológicas.

Apesar de pouco dispendioso, o diagnóstico específico de um caso de OCD costuma ser bastante difícil e requer, quase sempre, um especialista.^{4,5} Isso porque, embora algumas displasias sejam de fácil diagnóstico, a raridade de cada uma delas individualmente, a variabilidade fenotípica e a sobreposição de fenótipos entre os diversos tipos de OCD em uma dada família podem tornar um diagnóstico definitivo deveras complicado.

Quanto à classificação, as OCD são atualmente agrupadas ao lado de outras doenças genéticas que afetam o esqueleto: as disostoses, algumas doenças metabólicas e as malformações ósseas ou defeitos por redução de membros. São divididas em grupos, identificados de acordo com a etiologia específica (gene) sempre que possível – nos demais casos, segundo critérios clínicos e radiológicos.³ Em relação à época de manifestação, pouco menos da metade podem ser reconhecidas ao nascimento (incluindo-se aí as de fenótipo mais grave ou letais), sendo denominadas, portanto, “OCD de manifestação perinatal”.

Devido à raridade de cada displasia, individualmente, e ao pouco investimento na divulgação e no reconhecimento das OCD, o subdiagnóstico é um problema habitualmente encontrado nas mais diversas populações. A prevalência atualmente referida na literatura, de 2 casos por 10.000 nascimentos, é considerada uma subestimativa e se baseia em alguns poucos estudos epidemiológicos antigos e com algumas limitações quanto à seleção dos casos e/ou às populações estudadas.⁶⁻⁸

O Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênicas (ECLAMC) é um programa de vigilância epidemiológica de defeitos congênitos (onde se incluem as OCD) cujo objetivo principal é o estudo clínico e epidemiológico dos fatores de risco associados à etiologia destes defeitos. Observa cerca de 200.000 nascimentos por ano, provenientes de nove países da América do Sul, continente onde há grande diversidade étnica incluindo representantes das populações de praticamente todos os demais. Com qualidade comprovada na informação que registra, o programa oferece oportunidade única para estudos epidemiológicos de doenças raras como as OCD.⁹

A finalidade deste trabalho é a avaliação epidemiológica das OCD de manifestação perinatal na América do Sul, utilizando o material do ECLAMC, no período de 2000 a 2007.

I.1 – BREVE REVISÃO DA LITERATURA

As displasias esqueléticas ou osteocondrodisplasias (OCD) são doenças genéticas que alteram a histogênese dos tecidos ósseo e/ou cartilaginoso afetando, portanto, o desenvolvimento do esqueleto – têm caráter progressivo e envolvimento generalizado, apesar de nem sempre simétrico.⁵

O espectro de manifestações clínicas pode variar desde uma osteoartropatia precoce em indivíduos com estatura normal até, nas formas mais graves, o óbito perinatal. Dependendo da magnitude das alterações fenotípicas, podem ser evidentes já ao nascimento, no caso das OCD letais e de algumas das não letais, ou apenas após alguns

meses ou anos de vida, nas chamadas OCD de manifestação tardia. Os sinais clínicos mais frequentes são baixa estatura (geralmente desproporcional) e deformidade óssea; podem ser encontradas, além dessas, fraturas, luxações ou contraturas articulares, fenda palatina, macrocefalia, hipoplasia de terço médio facial e malformações de outros órgãos ou sistemas – entre estas, a mais comum é a hipoplasia pulmonar, como consequência da restrição de crescimento dos pulmões por uma caixa torácica de dimensões reduzidas. Quando presente, é um dos principais determinantes da letalidade das OCD.¹

I.1.1 – Epidemiologia

Os primeiros relatos científicos sobre OCD datam do início do século passado. No entanto, casos de Acondroplasia são conhecidos e documentados desde Egito, Grécia e Roma antigos, quando já havia ilustrações de indivíduos com esta doença, assim como com outras formas de “nanismo”.¹⁰ A prevalência exata de cada tipo específico, contudo, ou mesmo das OCD como um grupo, ainda não está bem estabelecida com os dados existentes na literatura. Grandes foram os avanços recentes no campo da etiologia e das bases moleculares das OCD, sendo descritas na última classificação aproximadamente 300 displasias diferentes, dentre as quais aproximadamente 200 já com gene identificado³ – no campo da epidemiologia, entretanto, há poucos estudos publicados, sendo a maioria deles das décadas de 70 a 90. Um resumo desses estudos pode ser visto no quadro 1 e na figura 1, abaixo.

A prevalência geral encontrada na maioria dos trabalhos, incluindo amostras de base populacional (3), hospitalar (5) ou mistas (1), variou entre 2,1 e 4,7 casos por 10.000 nascimentos^[1]. Exceções a estes valores foram o trabalho de Källén e cols. (1993),¹¹ onde uma amostra bastante heterogênea com grande subnotificação resultou em uma prevalência

¹ Estudos de base populacional, para efeitos de cálculo de prevalência de defeitos congênitos ou outras doenças, são aqueles que utilizam como amostra toda a população nascida na região que se quer avaliar no período do estudo; os de base hospitalar, por sua vez, utilizam como amostra todos os pacientes nascidos no(s) hospital(is) incluído(s) no estudo no período de observação. Como principais vantagens, o primeiro não sofre viés de seleção pois toda a população é incluída sendo, portanto, representativo do local que está sendo estudado; os estudos hospitalares, por outro lado, têm uma melhor qualidade de informação referente aos casos incluídos por serem estes colhidos de registros hospitalares e costumam ter menor taxa de perda de casos por serem os pacientes avaliados por profissionais de saúde habilitados para tal.

de 1,6/10.000, e os estudos de Andersen e Hauge (1989)¹² e Al-Gazali e cols. (2003)¹³ – no primeiro, a inclusão de casos de OCD de manifestação tardia levou à elevação da prevalência significativamente em relação aos demais (7,6/10.000), o mesmo tendo ocorrido no segundo estudo devido a uma população pequena e altamente selecionada com condições bastante propícias ao nascimento de indivíduos com OCD.

Com exceção de um estudo,¹¹ onde a população estudada foi superior a nove milhões de nascimentos, as amostras variaram de 15.000 a 350.000 nascimentos observados e, na grande maioria, os dados se restringiram a um único país – apenas dois estudos, multicêntricos, incluíram nascimentos provenientes de vários países, ambos baseados em programas de vigilância epidemiológica de defeitos congênitos.^{7,11} De um modo geral, foram avaliados todos os RN (nascidos vivos e natimortos) até a primeira semana de vida, com exceção para um estudo, já referido anteriormente, que incluiu casos diagnosticados em qualquer idade na sua amostra.¹²

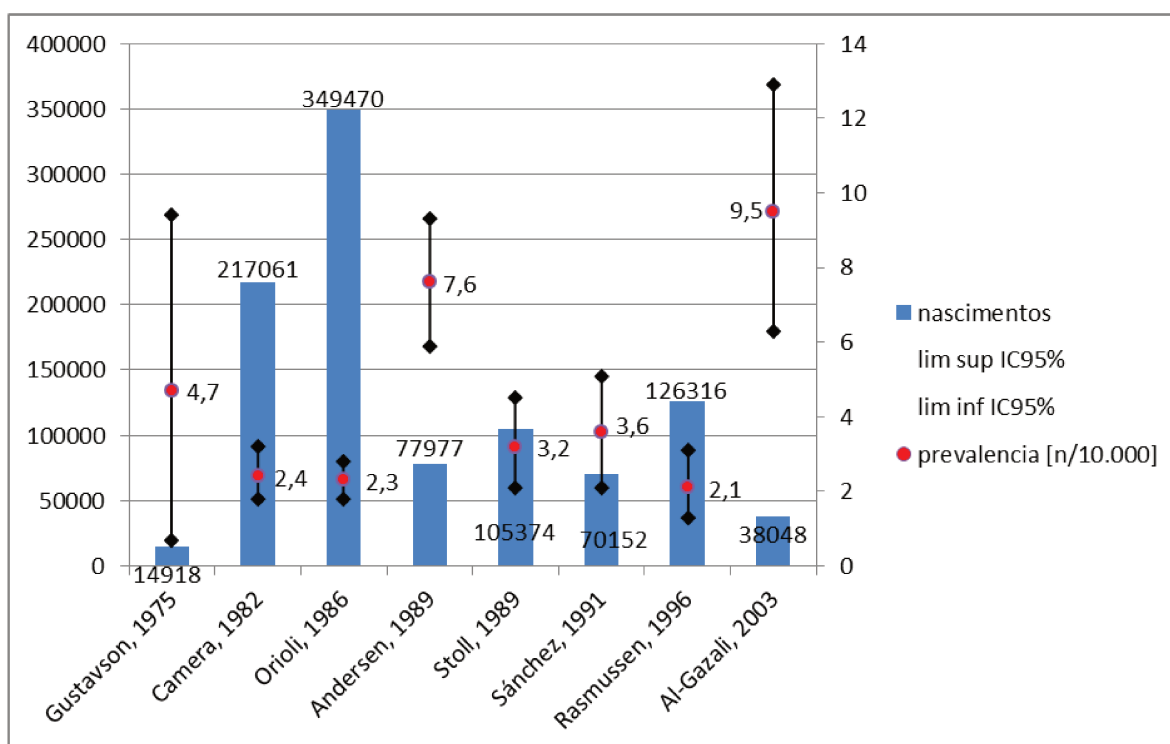


Figura 1: Resumo dos principais estudos epidemiológicos sobre OCD ao nascimento, com exceção do estudo de Källén e cols. (1993), com indicação da prevalência encontrada (por 10.000 nascimentos) e seus respectivos intervalos de confiança 95% (eixo vertical direito) e do número de nascimentos observados (eixo vertical esquerdo). (Maiores informações sobre cada estudo podem ser encontradas no quadro 1 e no texto a seguir.)

Quadro 1: Resumo dos estudos epidemiológicos sobre osteocondrodisplasias de manifestação perinatal até o momento. As taxas de prevalência e IC apresentados são por 10.000 nascimentos.

Autor, ano	Tipo de estudo	População	Período	Inclusão de casos	Casos (n)	Nascimentos (n)	Prev	IC 95%
Gustavson e Jorulf, 1975 ¹⁴	HOSP (1)	Suécia	1970 – 1974	RN (NV e NM)	7	14.918	4,7	0,7 – 9,4
Camera e Mastroiacovo, 1982 ⁶	HOSP (90)	Itália	1978 – 1981	Até 7d (NV e NM)	53	217.061	2,4	1,8 – 3,2
Orioli e cols., 1986 ⁷	HOSP (26)	Am. do Sul (9 países)	1978 – 1983	Até 3d (NV) NM > 500g	80	349.470	2,3	1,8 – 2,8
Andersen e Hauge, 1989 ¹²	POP	Cond. de Fyn (Dinamarca)	1970 – 1983	NV e NM (>28 sem)*	55	77.977	7,6	5,9 – 9,3
Stoll e cols., 1989 ¹⁵	POP	Strasbourg (França)	1979 – 1986	Até 8d (NV) NM>20 sem	34	105.374	3,2	2,1 – 4,5
Sánchez e cols., 1991 ¹⁶	HOSP (1)	C. Bolivar (Venezuela)	1978 – 1990	RN	25	70.152	3,6	2,1 – 5,1
Källén e cols., 1993 ¹¹	Vários**	Vários**	1965 – 1989	Vários**	1500	9.577.000	1,6	1,5 – 1,6
Rasmussen e cols., 1996 ⁸	HOSP (1)	Boston (EUA)	1972-5; 1979-90	Até 5d (NV) NM >20sem	27	126.316	2,1	1,3 – 3,1
Al-Gazali e cols., 2003 ¹³	POP	Emirados Árabes Unidos	1996 – 2000	Até 7d (NV) NM > 500g	36	38.048	9,5	6,3 – 12,9

HOSP = amostragem hospitalar (os números entre parênteses correspondem ao número de hospitais que compuseram a amostra); POP = amostragem populacional; Am. = América; Cond. = condado; C. = Ciudad; EUA = Estados Unidos da América; RN = recém-nascido; NV = nascidos vivos; NM = natimortos; d = dia; sem = semanas; Prev = prevalência; IC = intervalo de confiança.

*A OCD tinha que estar presente ao nascimento mas o diagnóstico pode ter sido feito em qualquer momento posterior (casos selecionados a partir de bancos de dados de hospitais e ambulatorios, incluindo serviços de ortopedia, genética e pediatria).

**Inclui 7 programas de vigilância epidemiológica nas Américas do Sul e do Norte, Europa, Austrália, com metodologias diferentes (populacionais e de base hospitalar), com critérios diferentes de inclusão de casos e períodos distintos de coleta de dados para o estudo.

A primeira tentativa de avaliar a prevalência das OCD referida na literatura data de 1975, quando Gustavson e Jorulf descreveram sete casos em pouco menos de 15.000

nascimentos observados em um único hospital (universitário) na Suécia, resultando em uma taxa de 4,7 casos por 10.000 nascimentos.¹⁴

Em seguida, Camera e Mastroiacovo (1982)⁶ e Orioli e cols. (1986),⁷ através de estudos multicêntricos de base hospitalar, reportaram prevalências pouco maiores que 2,0/10.000. No primeiro, foram incluídos os nascimentos ocorridos em 90 hospitais italianos, representando cerca de 10% do total do país (200.000 em 3,5 anos), ao passo que, no segundo, pacientes de 26 hospitais de nove países sul-americanos (350.000 nascimentos em seis anos) compuseram a amostra. Ambos incluíram casos diagnosticados em recém nascidos, vivos ou mortos (estes com peso maior que 500g), até o sétimo (Itália) ou terceiro (América do Sul) dias de vida. A prevalência observada de cerca de 2,0/10.000, especialmente no segundo trabalho, espelha um grande subregistro dos casos de OCD neste programa no período estudado.

Andersen e Hauge¹² e Stoll e cols.,¹⁵ ambos em 1989, estimaram a prevalência das OCD com estudos de base populacional. No primeiro, foram avaliados cerca de 80.000 nascimentos, em um período de treze anos (1970 a 1983), no condado de Fyn (Dinamarca). A prevalência encontrada foi de 7,6/10.000. No entanto, cabe observar que foram incluídos todos os casos de OCD diagnosticados em pacientes nascidos neste período, incluídos os óbitos fetais após vinte e oito semanas de gestação, independente da idade em que este diagnóstico foi realizado – assim sendo, a prevalência relatada foi significativamente elevada em relação aos demais e os diagnósticos realizados, de um modo geral, incluíram tipos de OCD não descritos nos estudos anteriores.

No segundo trabalho, Stoll e cols. restringiram o período de observação aos oito primeiros dias de vida, incluindo recém-nascidos vivos, óbitos fetais após as vinte semanas e alguns poucos casos de IVG.¹⁵ A taxa observada de 3,2/10.000 foi obtida mediante a observação de uma amostra de 100.000 nascimentos na cidade de Strasbourg e áreas rurais adjacentes, na França, ocorridos nas onze maternidades existentes na região, tendo sido realizada busca ativa mensal dos casos por médicos participantes do estudo e onde, segundo os autores, não houve partos domiciliares no período. Vale ressaltar que, na época do estudo, esta região era tida como altamente representativa da população geral do país.

Em 1991, com um estudo de base hospitalar em Ciudad Bolivar, no período de 1978 a 1990, utilizando metodologia semelhante à do ECLAMC,^{7,9} Sanchez e cols.¹⁶ mostraram uma prevalência de 3,6/10.000 (25 casos de OCD em cerca de 70.000 nascimentos. Chama atenção, neste trabalho, a presença de dez casos de Acondroplasia, sendo quatro deles herdados, e cinco de D. Tanatofórica, correspondendo este grupo, isoladamente, a 60% do total de casos observado e resultando em uma prevalência geral, para Acondroplasia, de 1,4/10.000.

Com o objetivo de verificar o impacto do diagnóstico pré-natal na epidemiologia das OCD ao nascimento, Rasmussen e cols., em 1996,⁸ observaram uma amostra de pouco mais de 120.000 nascimentos, ocorridos ao longo de quinze anos (1972 – 1975 e 1979 – 1990) em um único hospital terciário de referência em Boston (EUA). A hipótese era de que o diagnóstico pré-natal, iniciado na década de 1980, elevaria a prevalência destas doenças na instituição, visto que os casos identificados antes do nascimento em serviços de menor complexidade deveriam ser encaminhados para avaliação e nascimento naquele hospital. Foram incluídos, neste estudo, todos os recém-nascidos vivos diagnosticados até o quinto dia de vida e natimortos ou interrupções voluntárias da gestação (IVG) com mais de vinte semanas realizadas no hospital. Dos 49 casos de OCD identificados no período, foram verificados 22, todos estes no período após 1979, em que as gestantes residiam em outras áreas que não as habitualmente atendidas pelo hospital. Para evitar uma falsa elevação da prevalência, visto que estes pacientes não teriam nascido na instituição se não houvesse o diagnóstico das anomalias fetais pelo US, os 22 casos foram excluídos do cálculo da prevalência apresentada (2,1/10.000 – 27 casos em 126.000 nascimentos). O mesmo cuidado, entretanto, não pôde ser aplicado em relação ao denominador, que certamente foi acrescido de casos referidos para a instituição por outras causas que não as OCD, como outras anomalias fetais ou patologias maternas, o que provavelmente contribuiu para uma prevalência subestimada em relação à realidade do hospital. Além disso, os autores observaram que, como na maioria dos estudos de prevalência de OCD ao nascimento relatados anteriormente, que consideram apenas os recém nascidos nos primeiros dias de vida, os valores encontrados não podem ser assumidos como uma prevalência geral verossímil das OCD ao nascimento e, sim, como

estimativas mínimas, visto que os casos de manifestação tardia não estariam representados nestas amostras.

No estudo epidemiológico de OCD mais recente, Al-Gazali e cols. (2003)¹³ avaliaram os nascimentos registrados nas três maternidades onde ocorriam todos os partos dos Emirados Árabes Unidos no período de 1996 a 2000. O objetivo foi avaliar a prevalência destas doenças em uma população altamente selecionada e com características peculiares e favoráveis ao nascimento de indivíduos com OCD – elevada taxa de consanguinidade (cerca de 50% na população geral do país), idade paterna significativamente elevada e ausência de IVG. Incluindo recém-nascidos até o sétimo dia de vida e óbitos fetais com mais de 500g, observaram 36 casos em 38.048 nascimentos (prevalência de 9,5/10.000), com destaque para OCD raras de herança recessiva como Fibrocondrogênese e Stuve-Wiedemann entre os diagnósticos realizados.

Por fim, em um estudo que visava verificar a possibilidade de monitorizar a taxa de mutações novas de herança dominante em células germinativas usando as OCD como defeito sentinela, Källén e cols. (1993) calcularam a prevalência das OCD em uma amostra de 9.500.000 nascimentos provenientes de sete programas de vigilância epidemiológica de defeitos congênitos de países ou regiões distintas, encontrando 1,6 casos por 10.000 nascimentos. Sua amostra, entretanto, considerando que o objetivo do estudo não era realizar uma avaliação epidemiológica ou cálculo de prevalência (desse ou de qualquer outro grupo de doenças), foi selecionada com métodos e períodos de observação diversos, de acordo com os critérios adotados por cada programa incluído, e reflete grande sub-registro desses casos em alguns deles.¹¹

I.1.2 – Classificação

A primeira OCD a ser reconhecida e nomeada foi a Acondroplasia, há mais de 100 anos.¹⁷ Em seguida, em 1929, apareceram as primeiras descrições da doença de Morquio que, ao contrário da primeira (nanismo com membros curtos), seria a forma de nanismo com tronco curto.¹⁸ Até meados do século passado, entretanto, poucas outras

condições haviam sido descritas, e os casos que não se encaixavam perfeitamente nesses “fenótipos clássicos” eram relatados como “formas variantes”. A partir de então, outros diagnósticos passaram a ser definidos e, entre eles, algumas formas letais, como a Acondrogênese, descrita por Fraccaro em 1952 (displasia com tronco curto, micromelia muito acentuada e macrocefalia, assim denominada por alusão ao aspecto histopatológico da doença),¹⁹ e a displasia Tanatofórica (“que leva à morte”),²⁰ também muito grave e letal, descrita por Maroteaux em 1967 como uma variante da Acondroplasia.

Naquela época (final da década de 60), com o conhecimento crescente de que as OCD constituíam grupo bastante heterogêneo de doenças, com características genéticas, clínicas e radiológicas muito diversas, o primeiro grupo internacional de especialistas se reuniu para elaborar um consenso acerca da nomenclatura e da classificação do que então chamaram as “doenças constitucionais (ou intrínsecas) dos ossos”.²¹

P. Maroteaux, então relator do consórcio de especialistas, referia que a criação dos grupos de doenças, bem como algumas nomenclaturas utilizadas, tinha o propósito de facilitar o entendimento universal e de organizar a relação das condições listadas. Mencionava, entretanto, que a grande heterogeneidade das mesmas, assim como a velocidade da progressão do conhecimento na área, certamente tornariam necessárias várias revisões desta classificação inicial com o passar do tempo.²¹

Baseada essencialmente em critérios clínicos, a primeira proposta de classificação foi dividida em duas partes: doenças constitucionais (intrínsecas) dos ossos e alterações ósseas secundárias a anomalias dos sistemas extra-esqueléticos (endocrinológico, hematológico, neurológico, renal, gastrointestinal e cardiopulmonar). Entre as doenças constitucionais dos ossos, as osteocondrodisplasias estavam incluídas no sub-grupo com patogênese desconhecida, ao lado das disostoses, osteólises idiopáticas e alterações primárias do crescimento (onde figuravam algumas síndromes com baixa estatura como Cornelia de Lange, Russel-Silver e Progeria). Com patogênese conhecida, as aberrações cromossômicas e anomalias metabólicas primárias completavam a relação de doenças incluídas nesta classificação de 1969. Para o grupo específico das 54 OCD identificadas, os critérios de classificação foram clínicos e radiológicos, estabelecendo-se portanto três

grandes divisões: 1) doenças do crescimento dos ossos longos, da coluna ou de ambos; 2) doenças decorrentes da desorganização da cartilagem ou dos componentes fibrosos dos ossos; e 3) doenças afetando a densidade óssea, a estrutura diafisária ou a modelagem da metáfise. Um resumo desta classificação inicial e de suas revisões encontra-se no quadro 2.

Nas duas primeiras revisões (1977 e 1983),^{22,23} não houve grandes alterações na estrutura ou nos critérios de classificação: para as OCD, especificamente, aumentou, apenas, o número de doenças incluídas (atingindo cerca de 100 na segunda). Já neste ano, o grupo revisor da classificação comentava, na sua apresentação, que havia fortes indícios de que alterações metabólicas da cartilagem seriam responsáveis por ao menos uma parte das OCD, citando como exemplo as Osteogênese Imperfeitas, e antecipavam que descobertas acerca da etiologia destas doenças eram prementes.

Quadro 2: Resumo das classificações das doenças do esqueleto (incluindo as OCD) até o momento. Os anos correspondem ao ano de elaboração e, não, da publicação da classificação. Na coluna doenças incluídas são relacionadas as doenças do esqueleto (além das OCD) contempladas pela classificação; os critérios de classificação se referem exclusivamente para o sub-grupo das OCD dentro da classificação e aparecem em ordem de prioridade na mesma, bem como as outras informações disponíveis.

Ano	Doenças incluídas	Critério de classificação	Outras informações	Total de doenças	Total de OCD	OCD c/ etiologia definida
1969 ²¹	• OCD • Disostoses • MF ósseas • BE/MF genética • Cromossomos • Metabólicas • BE secundária	• Clínico • RX	• Época manifestação	135	54	-----
1977 ²²	• OCD • Disostoses • MF ósseas • BE/MF genética • Cromossomos • Metabólicas	• Clínico • RX	• Época manifestação	157	82	-----
1983 ²³	• OCD • Disostoses • MF ósseas • BE/MF genética • Cromossomos • Metabólicas	• Clínico • RX	• Época manifestação • Letalidade • Herança	205	103	-----

1991 ²⁴	• OCD	• RX	• Herança • <i>Locus</i> • Gene • Proteína • N° MIM	169	169	30
1997 ²⁵	• OCD	• Etiológico (famílias) • RX	• Herança • Época manifestação • <i>Locus</i> • Gene • Proteína	232	232	73
2001 ²⁶	• OCD • Disostoses (genéticas)	• Etiológico (famílias) • RX	• Herança • OMIM (doença, ptn) • <i>Locus</i> • Gene • Proteína	250	220	92
2006 ²⁷	• OCD • Disostoses • MF ósseas • Metabólicas	• Etiológico (famílias) • RX	• Herança • OMIM (doença, ptn) • <i>Locus</i> • Gene • Proteína	372	261	147
2010 ³	• OCD • Disostoses • MF ósseas • Metabólicas	• Etiológico (famílias) • RX	• Herança • OMIM (doença, ptn) • <i>Locus</i> • Gene • Proteína	456	280	192

*O total de doenças (e de OCD) apresentado refere-se ao fenótipo, ou seja, doenças que aparecem duas ou mais vezes na classificação por heterogeneidade genética (com número OMIM semelhante) foram consideradas apenas uma vez. OCD = osteocondrodysplasia(s); MF = malformação; BE = baixa estatura; RX = radiografia (critério radiológico); OMIM = Online Mendelian Inheritance in Man (www.ncbi.nlm.nih.gov/omim), ptn = proteína.

Dois anos depois, em 1985, J. Spranger apresentou o conceito das “famílias de displasias ósseas”, o qual vem sendo aplicado na literatura referente às OCD até os dias de hoje.²⁸ Utilizando o exemplo das *dysostosis multiplex* e das Osteogêneses Imperfeitas (já definidas como decorrentes de alterações do colágeno), observava que “o esqueleto em desenvolvimento reage de maneira estereotipada a alterações heterogêneas de uma única via metabólica”, sendo uma “família de displasias ósseas” formada pelos diversos tipos de OCD que se enquadravam em um determinado padrão de manifestações clínicas. Esta observação teria duas implicações práticas fundamentais: 1) uma vez identificado um determinado padrão de manifestações esqueléticas, a via metabólica relacionada deveria

estar alterada e ser a responsável pela doença (OCD), portanto, estudos visando à investigação etiológica deveriam ser direcionados para essa via metabólica (ex: quadro clínico e radiológico sugestivo da família das *dysostosis multiplex* deveria indicar a investigação de alterações do metabolismo de carboidratos complexos e, da família das OI, de alterações do colágeno); 2) os diversos membros de uma família teriam peculiaridades relacionadas à variabilidade de expressão de suas alterações clínicas e radiológicas e, portanto, uma análise cuidadosa das manifestações específicas apresentadas por um determinado paciente deveria levar a um diagnóstico mais preciso dentre os incluídos em cada família. Além destas, o autor propôs a delineação de quatro outras famílias de OCD: a da Acondroplasia, a da Displasia espôndilo-epifisária congênita (DEEC), a das síndromes de Larsen e Oto-palato-digital e a das síndromes de Stickler e Kniest. Por analogia às duas primeiras, sua hipótese era de que as diversas OCD incluídas nestas quatro famílias fossem determinadas por uma mesma via metabólica anormal, o que, no caso da Acondroplasia e da DEEC, veio a ser confirmado posteriormente.

Já na revisão seguinte, em 1991,²⁴ os critérios utilizados para classificação das OCD passaram a ser essencialmente radiológicos (morfológicos) devido à sua maior utilidade para auxiliar no diagnóstico. Seguindo o conceito das “famílias” de OCD, agruparam-se as condições morfologicamente semelhantes por se acreditar, dada sua similaridade, que possuiriam mecanismos etiopatogênicos comuns. Apesar de algumas OCD já estarem com seus genes causadores identificados naquela época, as tentativas de classificação exclusivamente de acordo com a etiopatogenia (gene) foram postergadas, visto que esta informação ainda era muito fragmentada e inconsistente. O modo de herança, os genes envolvidos e sua localização, as proteínas relacionadas e o número MIM (*Mendelian Inheritance in Man*) de cada doença, a partir desta revisão, foram também incluídos, forma esta que se mantém, basicamente, até as versões mais recentes.

Dentre as 24 famílias ou grupos então formados, a correlação empiricamente deduzida entre etiopatogenia e morfologia (radiologicamente falando) se mostrou correta para algumas, de modo que grupos como os da Acondroplasia e da DEEC permaneceram como tal até a última classificação, agora com os genes causadores já identificados – o FGFR3 e o colágeno 2, respectivamente. Para o grupo das Acondrogêneses (tipo I),

entretanto, a idéia de família não se mostrou adequada, e a descoberta do gene causador de uma delas fez que fossem desmembradas, já na classificação seguinte (1997),²⁵ em grupos distintos – a Acondrogênese 1B, causada por mutação do gene DTDST, ficou no grupo das doenças relacionadas com este mesmo gene, a recém constituída “família da Displasia Diastrófica”, ao lado desta e da Atelosteogênese tipo II; a Acondrogênese 1A, por sua vez, passou a integrar o grupo das displasias espôndilo-displásticas, junto com as displasias letais platispondílicas de Torrance, de Luton e tipo San Diego. Nessa ocasião, com 73 OCD cujo gene causador já estava identificado, foram criados os 4 primeiros grupos que correspondiam a famílias de OCD com etiologia comum [grupo 1, da Acondroplasia (FGFR3); grupo 6, da displasia diastrófica, já referido acima; grupo 8, chamado grupo das doenças do colágeno tipo 2, incluindo as 8 OCD causadas por este gene (anteriormente divididas em dois grupos distintos, como já mencionado); e grupo 9, das doenças do colágeno tipo 11, incluindo a displasia de Stickler e a displasia Oto-espôndilo-mega-epifisária, formas dominante e recessiva].

Em 1999, com a criação da Sociedade Internacional de Displasias Esqueléticas (ISDS), foi constituído um grupo de especialistas, entre seus membros, que se tornou responsável por elaborar as revisões da classificação quando consideradas necessárias. O objetivo, com isso, era garantir igual representação de *experts* em clínica, radiologia e biologia (genética) molecular no grupo revisor. A revisão seguinte, conduzida em 2001, traz como uma de suas alterações fundamentais a mudança do nome, que passa a ser “Nosologia e Classificação Internacional das Doenças Constitucionais dos Ossos”.²⁶ Com mais e mais mecanismos etiopatogênicos sendo identificados e descritos (92 OCD entre as 220 incluídas na nosologia), foi proposta a criação de uma segunda classificação, paralela à clínica/nosológica, de acordo com as bases moleculares responsáveis pelas OCD, de modo a facilitar o entendimento da patogênese destas doenças individualmente.

Nas duas últimas revisões, por fim, elaboradas nos anos de 2006 e 2010,^{3,27} não houve maiores alterações estruturais. Visando incluir todas as “alterações genéticas do esqueleto” de um modo geral, são elegíveis para compor a classificação atual todas as doenças com envolvimento esquelético significativo, abrangendo, portanto, OCD, doenças metabólicas dos ossos e disostoses (já incluídas anteriormente) e malformações esqueléticas

e/ou defeitos por redução de membros. Foram considerados para inclusão na Nosologia, entretanto, os três critérios a seguir: 1) condição publicada na literatura ou incluída no OMIM; 2) causa genética comprovada por heredograma ou por homogeneidade fenotípica entre as famílias afetadas; 3) ser entidade nosológica distinta confirmada por análise molecular, estudo de ligação, sinais bastante específicos/característicos ou pela reprodutibilidade do fenótipo em diversos indivíduos ou famílias. Os grupos passaram a ser organizados com prioridade para as famílias de OCD com etiologia definida, sendo os primeiros grupos (seis em 2006 e oito em 2010) aqueles definidos por um gene causador comum. Na sequência, foram relacionadas as OCD agrupadas de acordo com critérios morfológicos (radiológicos), seguidas pelas alterações de densidade óssea, doenças metabólicas (defeitos de mineralização e o grupo das *dysostosis multiplex*), as osteólises e doenças dos componentes fibrosos do esqueleto, as disostoses e, ao fim, os defeitos por redução e as malformações ósseas. Também dentro de cada grupo, foi mantida a prioridade às doenças com gene conhecido, que apareciam antes das demais. Entre as OCD, 147 das 261 incluídas na nosologia de 2006 já tinham etiologia definida, o que evoluiu para 192 das 280 OCD na última revisão, em 2010.

Apesar destes avanços na área da genética molecular e da formação de um consórcio internacional de especialistas para a elaboração da classificação (nosologia) das OCD, esta ainda está muito longe de ser algo simples – se por um lado já há a comprovação laboratorial da ideia das famílias de OCD (clínica e radiologicamente semelhantes), plantada em meados da década de 80 (como é o caso dos atuais oito primeiros grupos da Nosologia), para outras famílias, como as das Osteogênese Imperfeita e das Costelas Curtas (com ou sem polidactilia), a grande heterogeneidade genética torna praticamente impossível a organização com base na etiologia genética específica, fazendo que mesmo na versão mais recente da nosologia, em que 69% das OCD já têm gene conhecido, o aspecto híbrido permaneça.^{29,30}

Em relação a esta diversidade de famílias e mecanismos etiopatogênicos, assim como à heterogeneidade genética dentro das próprias famílias, em 2001, o próprio grupo revisor da nosologia mencionava a necessidade de se estabelecer uma classificação molecular em paralelo à mesma.²⁶ Superti-Furga e cols. publicaram, então, neste mesmo

ano, a “Classificação Molecular-Patogenética das Doenças do Esqueleto”, sugerindo que a Nosologia, enquanto classificação maior ou “livro de referência”, pudesse ser desmembrada em 3 classificações menores: 1) molecular: serviria de auxílio para orientar a pesquisa de genes candidatos, a elaboração de testes diagnósticos e direcionar propostas de terapias farmacológicas e gênicas); 2) radiológica: funcionaria como um atlas para auxílio diagnóstico frente a radiografias de um caso de OCD; 3) clínica: forneceria auxílio para o diagnóstico, incluindo algoritmos para indicação de testes moleculares ou outros exames complementares à investigação.³¹

Quanto aos mecanismos moleculares-etiotopatogênicos, portanto, de acordo com Superti-Furga e cols,³¹ em 2001, as OCD poderiam ser agrupadas em sete categorias:

1. Defeitos de proteínas estruturais extracelulares (COL1 – Osteogênese Imperfeita, COL2 – Acôndrogênese II, COL11 – Síndrome de Stickler);
2. Defeitos em vias metabólicas (incluindo enzimas, canais iônicos e transportadores) (DTDST – Acôndrogênese IB, TNSALP – Hipofosfatase, forma grave pré-natal);
3. Defeitos na formação estrutural e degradação de macromoléculas (cathepsina – Picnodisostose, doenças de depósito lisossomal – mucopolissacaridoses e outras *dysostosis multiplex*);
4. Defeitos de hormônios e mecanismos de transmissão de sinal (FGFR3 – Acondroplasia, PTH – displasia metafisária de Jansen);
5. Defeitos em proteínas nucleares e fatores de transcrição (SOX9 – Displasia Campomélica, EVC – Ellis-van Creveld);
6. Defeitos em oncogenes e genes de supressão tumoral (EXT1, EXT2 – exostoses cartilaginosas múltiplas);
7. Defeitos no processamento e no metabolismo do DNA e do RNA (RMRP – Hipoplasia cartilagem-cabelo).

I.1.3 - Diagnóstico

A despeito dos grandes avanços no reconhecimento das bases moleculares das OCD, o diagnóstico das mesmas ainda se baseia, essencialmente, em critérios clínicos e radiológicos – nos casos duvidosos, após a elaboração do diagnóstico diferencial (derivado da avaliação clínica e radiológica), pode-se recorrer, como ferramentas complementares, à avaliação histopatológica de osso e cartilagem (nos casos letais) e/ou, para as OCD com etiologia definida, à análise do DNA.^{5,29}

Dada sua crescente disponibilidade, esses exames moleculares vêm sendo progressivamente utilizados como adjuvantes para confirmação deste diagnóstico clínico inicial, quando possível, e também com finalidade acadêmica, o que tem favorecido importantes descobertas acerca dos espectros fenotípicos relacionados a alguns genes específicos ou, por exemplo, relacionadas à correlação genótipo-fenótipo.^{19,32}

Diagnóstico clínico

O principal sinal clínico que deve chamar a atenção para um possível caso de OCD é a baixa estatura que, geralmente (mas nem sempre), é desproporcional.⁵ Podem também ser observados, com menor frequência, um tórax estreito (no caso das displasias com hipoplasia pulmonar, frequentemente letais), macrocefalia relativa com frontal proeminente e hipoplasia de terço médio da face (característica das OCD relacionadas ao FGFR3), deformidade dos membros (mais frequente nos MMII – osteogênese imperfeita e displasias do grupo 18), polidactilia (grupo das displasias com costelas curtas), braquidactilia [FGFR3 e displasias acro(meso)mélicas], fenda palatina (grupo do colágeno 2), escoliose e luxações articulares (Síndrome de Larsen e OCD do grupo 20) entre outras.¹⁻

3

Dados da história como recorrência familiar (irmãos anteriores ou pais afetados, sugerindo herança recessiva ou dominante, respectivamente), região do esqueleto

predominantemente acometida, época de manifestação e letalidade (descritos abaixo) também são itens importantes para auxiliar no diagnóstico diferencial de uma OCD:

- 1) Região do esqueleto predominantemente acometida:^{5,29,33}
 - a) Membros curtos (encurtamento predominante de membros, configurando a chamada baixa estatura desproporcional, com tronco pouco ou nada acometido) (Acondroplasia).
 - i) Micromélico: encurtamento muito acentuado de todos os segmentos do membro, de modo simétrico;
 - ii) Rizomélico: encurtamento predominante das regiões proximais dos membros (braços e coxas);
 - iii) Mesomélico: encurtamento predominante das regiões intermediárias dos membros (antebraços e pernas);
 - iv) Acromélico: encurtamento predominante das regiões distais dos membros (mãos e pés).
 - b) Tronco curto (em número bem menor, refere-se às OCD com encurtamento ou deformidade predominante de tronco, com membros relativamente preservados) (*Dysostosis multiplex*. braquiolmias).
- 2) Época de manifestação (primeiros sinais clínicos):^{1,2,5}
 - a) OCD de manifestação perinatal (OCD que já apresenta sinais clínicos e radiológicos de uma OCD no pré-natal, ao nascimento ou nos primeiros dias de vida).
 - i) Com diagnóstico específico possível ao nascimento (Acondroplasia, Ellis-van Creveld, D. Tanatofórica e as outras letais – ver abaixo).
 - ii) Com diagnóstico genérico apenas possível ao nascimento (sinais específicos que levam ao diagnóstico final só aparecem após alguns meses ou anos de evolução) (displasias metafisárias, displasias espondilo-epi-metafisárias).
 - b) OCD de manifestação tardia (os primeiros sinais clínicos que levam à identificação de uma OCD só aparecem alguns meses ou anos após o nascimento da criança) (Hipocondroplasia, Discondrosteose).

3) Evolução clínica (letalidade):^{1,2}

- a) Letais: displasias que levam a óbito intra-útero ou pouco após o nascimento, nos primeiros dias de vida;
- b) Não letais: displasias que não estão associadas a risco direto de vida pela OCD;
- c) Semi-letais: displasias em que há pacientes com manifestação grave que evoluem para óbito precoce e outros, menos acometidos, que apresentam sobrevida longa extrauterina.

Em alguns casos, ainda, malformações ou anomalias de outros órgãos ou sistemas podem ser também encontradas e, quando presentes, são de grande valia para orientar o diagnóstico, como, por exemplo, os cabelos finos e rarefeitos e a imunodeficiência na Hipoplasia cartilagem-cabelo, a ictiose nas condrodismplasias *punctatas*, a distrofia ungueal na displasia condro-ectodérmica (Ellis-van Creveld), o edema cístico do pavilhão auricular típico da displasia diastrófica entre outras.⁵

Diagnóstico radiológico

As radiografias de esqueleto para avaliação de um caso de OCD devem visar à observação do esqueleto como um todo, independente da região predominantemente acometida – isso porque, tanto quanto os anormais, a descrição de achados radiológicos normais em certas áreas pode ser importante na elaboração do diagnóstico diferencial (como as mãos, que costumam ser relativamente normais nas displasias do colágeno 2, ou os corpos vertebrais, que de certa forma são poupados nas displasias com costelas curtas do grupo 9). Assim sendo, as incidências mínimas a serem obtidas para a investigação diagnóstica de uma OCD são: anteroposterior e lateral de crânio e coluna vertebral e anteroposterior de membros (superiores e inferiores), tórax, bacia, mãos e pés.³³

Obtidas as imagens, devem-se identificar as regiões do esqueleto envolvidas e, em cada uma delas, forma, estrutura (densidade, presença de calcificações, irregularidades nas trabéculas ósseas) e tamanho dos ossos. Além disso, o número de ossos, bem como a simetria entre ambos os lados, são igualmente importantes para orientação do diagnóstico

diferencial: ossos extranumerários podem ser encontrados nas displasias de costelas curtas (polidactilias), por exemplo, bem como na displasia de Desbuquois (centros de ossificação acessórios no carpo); ossos ausentes, por sua vez, caracterizam as displasias do grupo 2 (colágeno 2), onde há defeitos de ossificação de coluna vertebral e bacia, ou algumas displasias mesomélicas, em que há agenesia de ossos do antebraço ou da perna; padrão assimétrico de lesões ósseas, por fim, pode ser encontrado, por exemplo, na hemidisplasia congênita associada a ictiose e defeitos de membros (CHILD).^{5,33,34}

Além das alterações ósseas, em algumas OCD, as partes moles adjacentes podem ser também envolvidas, como é o caso de algumas OCD com contraturas articulares, luxações e calcificações de tecidos adjacentes, e devem, portanto, receber igual atenção na avaliação das radiografias.³⁴

Diagnóstico histopatológico

Somada às anteriores, a avaliação histopatológica do tecido ósseo, das cartilagens adjacentes e das placas de crescimento, nas displasias letais, pode ser de grande valia para a obtenção de um diagnóstico específico (principalmente se não for possível realizar o estudo molecular). Para as Acondrogêneses, por exemplo, seus aspectos histológicos bastante peculiares e distintos entre si permitem uma fácil distinção, mediante este exame, quando ainda restarem dúvidas após o estudo radiológico – deste modo, é possível definir o diagnóstico e, sendo a análise molecular possível, priorizar a pesquisa da mutação especificamente relacionada com o tipo (1A, 1B ou 2) identificado.¹⁹ Do mesmo modo, um caso de fibrocondrogênese pode ser facilmente identificado histologicamente e distinto de uma forma letal de displasia metatrópica, dado o aspecto típico de sua cartilagem de crescimento, o que radiologicamente pode ser difícil em algumas situações.³⁵

O osso ideal de se avaliar na autópsia é o fêmur, pois possui ambos os tecidos (ósseo e cartilagenoso) e duas placas de crescimento. No caso das displasias não letais, eventualmente, o estudo histopatológico pode ser considerado, se necessário ou indicado (para estudo ou diagnóstico), nos pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos

ortopédicos ou, em último caso, mediante biópsia de crista ilíaca. Os pontos principais a serem estudadas no exame histopatológico são: o sítio primário da lesão (osso, cartilagem ou placa de crescimento); o envolvimento (ou não) da matriz extracelular (alterada, por exemplo, nas Acondrogêneses 1B e 2 mas normal na Acondrogênese 1A); a morfologia dos condrócitos (bastante peculiar na fibrocondrogênese e nas displasias do colágeno 2, por exemplo) e a manutenção (ou não) do padrão das zonas das placas de crescimento (alterado, por exemplo, nas displasias do grupo do FGFR3 e nas Hipofosfatias).⁵

Finalmente, a histopatologia pode também indicar as bases fisiopatológicas responsáveis pela doença e guiar a busca da etiologia nos casos em que esta ainda não é conhecida.

Diagnóstico molecular

Para alguns casos em que há dúvidas acerca do diagnóstico específico após a avaliação clínica e radiológica e, quando possível, histopatológica, os testes moleculares para pesquisa de mutações específicas têm justificada aplicação. Ademais, com o grande impulso observado nesta área nos últimos 20 anos, vêm se tornando cada vez mais fáceis e de larga utilização, o que tem favorecido seu emprego também para confirmação de diagnósticos clinicamente estabelecidos e para fins acadêmicos. Uma situação típica é a dúvida entre um caso de Acondroplasia leve ou Hipocondroplasia grave, visto que algumas famílias de OCD apresentam um espectro fenotípico com limites muitas vezes imprecisos.^{1,3,28,36} Além disso, pode ser usado como auxiliar para o aconselhamento genético e, durante o pré-natal, na situação específica das OCD de herança recessiva em que há risco de recorrência para a família, pode ser empregado para o diagnóstico precoce de uma gestação subsequente.^{5,29,37}

Apesar desse crescimento e disseminação, entretanto, o diagnóstico molecular das OCD pode ser bastante complicado em algumas condições – diferente da Acondroplasia, uma das OCD mais frequentes na população, em que uma única mutação do gene do FGFR3 é responsável pela quase totalidade dos casos,¹⁰ displasias como as do

grupo do colágeno 2³⁸ ou do DTSDT³⁹ podem ser causadas por diversas mutações distintas, nem sempre com uma relação genótipo-fenótipo bem estabelecida, fazendo que o diagnóstico molecular seja extremamente caro e trabalhoso, pois há necessidade de sequenciamento completo de algumas regiões (os chamados “hot-spots”) ou, mesmo, de todo o gene, na maioria dos casos.^{3,29} Além disso, a comprovada heterogeneidade genética conhecida de longa data para o grupo das osteogêneses imperfeitas, para as quais há pelo menos 8 genes causadores distintos identificados na última nosologia, vem se mostrando uma realidade para diversos outros grupos ou tipos específicos de OCD, como é o caso das costelas-curtas com ou sem polidactilia (grupo 9), das displasias de Desbuquois e Schneckenbecken, entre outras.³ Assim sendo, em algumas situações, pode ser necessário o sequenciamento não só de um, mas de dois ou mais genes, para se estabelecer o diagnóstico molecular de uma determinada OCD.

Diagnóstico pré-natal

O diagnóstico pré-natal das OCD data do início da década de 80, quando apareceram os primeiros trabalhos utilizando a medida do fêmur como um marcador para os então chamados “nanismos com membros curtos”.⁴⁰ Ainda nesta década, curvas pioneiras de comprimento femoral de acordo com o índice cefálico e, posteriormente, de acordo com a idade gestacional, permitiam fazer a distinção entre os casos de OCD mais graves, em que o encurtamento dos ossos longos era mais intenso e já evidente no segundo trimestre e aqueles em que a desproporção só seria detectada no terço final da gestação.⁴¹ Em 1990, foi publicado o primeiro algoritmo para diagnóstico de OCD por ultrassonografia, no pré-natal, já se estabelecendo, nesta ocasião, outros sinais (hipoplasia pulmonar, outras malformações, membros muito curtos, osteopenia grave com fraturas múltiplas) e medidas (relação tórax-abdome, por exemplo) sugestivos de maior gravidade ou letalidade.⁴²

Desde então, como nas demais áreas da medicina, grandes avanços marcaram a medicina fetal e a ultrassonografia pré-natal – novos algoritmos foram elaborados, seguindo os princípios básicos estabelecidos por este primeiro, acrescidos, porém, de recursos

propedêuticos modernos como a ultrassonografia e a tomografia computadorizada fetal em três dimensões, que permitem, respectivamente, uma avaliação detalhada da face fetal e de aspectos morfológicos e volumétricos do esqueleto fetal como um todo, com ênfase especial para coluna vertebral, pelve e ossos longos.^{37,43}

Com todo este arsenal, a avaliação pré-natal de um caso suspeito de OCD começa, na maioria das vezes, com a identificação de membros (fêmur) curtos ou, menos frequentemente, de um feto pequeno para a idade gestacional em um US obstétrico de rotina.⁴⁰⁻⁴² Estabelecida a suspeita, a gestante deve ser encaminhada para um centro de referência com experiência em osteocondrodisplasias para investigação mais detalhada e específica: o US para diagnóstico de um caso de OCD deve tentar identificar tantas regiões quantas forem possíveis do esqueleto fetal, do mesmo modo que a avaliação radiológica pós-natal, observando igualmente o padrão de envolvimento dos diversos ossos, seu tamanho, forma densidade e número.^{4,37} Para definição da letalidade ou prognóstico da gestação, medidas já referidas na literatura mundial para este fim, como relação tórax-abdome e fêmur-abdome, devem ser obtidas, assim como a presença de malformações associadas, polidrâmnios, higroma cístico ou hidropisia fetal deve ser registrada. Muitas vezes, o fator tempo será um importante aliado, e avaliações repetidas dentro de duas, quatro ou mesmo oito semanas podem trazer informações valiosas acerca do padrão de crescimento fetal.^{40,41,43}

Com o objetivo de verificar, entre outros aspectos, a precisão do diagnóstico pré-natal por ultrassonografia e a importância da sistemática utilizada nesta avaliação para um maior poder diagnóstico, Krakow e cols., em 2008, publicaram um estudo em que compararam duas séries, relativamente contemporâneas, de casos referidos ao *International Skeletal Dysplasia Registry* (ISDR).⁴ Em um primeiro momento, chamado estudo retrospectivo, foi revisada uma amostra de 1500 casos com suspeita de OCD, do período de 1990 a 2004, selecionados dos arquivos do ISDR de acordo com os seguintes critérios: idade entre 14 semanas de idade gestacional e 30 dias de vida, pelo menos um US realizado no pré-natal (de onde o diagnóstico de referência foi obtido), radiografias e histologia (quando indicado) com as quais o diagnóstico definitivo foi estabelecido. Nesta amostra, a maioria dos casos (67%) foi referida com o diagnóstico genérico de “OCD” e, com base na

avaliação pós-natal, foi possível um diagnóstico final definitivo em 95% do total. A porcentagem de concordância entre os diagnósticos, para os casos em que houve um diagnóstico específico referido, foi de 42%, semelhante ao que havia sido descrito em estudos publicados anteriormente.

Na segunda parte, chamada prospectiva, os exames ultrassonográficos (14 – 38 semanas) foram realizados e/ou suas imagens foram revisados por um dos autores, membro do ISDR, seguindo o protocolo sistemático de avaliação para casos com suspeita de OCD adotado pelo serviço.⁴ Da mesma forma que na parte retrospectiva, só foram incluídos na análise os casos em que havia radiografias (e histopatologia, quando possível e indicado) disponíveis para um diagnóstico definitivo pós-natal, resultando uma amostra final de 405 dos 500 casos avaliados no pré-natal entre 1996 e 2006. Nestes casos avaliados pelo ISDR no pré-natal, a porcentagem de acerto foi de 78%, comprovando a importância da experiência e do conhecimento clínico-radiológico das OCD por parte do profissional que faz a ultrassonografia pré-natal, assim como da utilização de um protocolo bem estruturado de avaliação, para um diagnóstico mais preciso destas condições. Ainda assim, em alguns casos, não foi possível se estabelecer um diagnóstico específico com o US pré-natal e, para outros, outros diagnósticos finais, como síndromes dismórficas com envolvimento esquelético, ou mesmo radiografias normais, foram encontrados.

Mediante observação de todos estes aspectos, o reconhecimento de um caso de OCD no pré-natal, portanto, pode e deve ser feito na maioria dos casos de manifestação perinatal. Para algumas OCD classicamente descritas como de manifestação tardia, também, a melhoria dos recursos tecnológicos disponíveis para avaliação fetal têm permitido a antecipação deste diagnóstico, conforme relatado para alguns pacientes com Hipocondroplasia.³⁶ O diagnóstico específico, contudo, muitas vezes não é de fácil obtenção neste período, apesar dos avanços na propedêutica radiológica, dados a raridade de cada tipo de OCD individualmente, o grande número de displasias diferentes já descritas e a ausência de sinais ultrassonográficos patognomônicos na quase totalidade dos casos. A avaliação ultrassonográfica pré-natal de um feto com suspeita de uma OCD deve ser capaz, entretanto, de diferenciar os casos provavelmente letais daqueles compatíveis com a sobrevida extrauterina, assim como de fornecer uma lista mais restrita de diagnósticos

diferenciais possíveis de acordo com as anomalias detectadas e orientar o manejo da gestação segundo os riscos maternos e fetais identificados.³⁷

I.1.4 - O ECLAMC

O Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC) é um programa de vigilância epidemiológica de defeitos congênitos (incluindo as OCD) que visa ao estudo clínico e epidemiológico dos fatores de risco associados a estes defeitos.⁹

A metodologia utilizada pelo ECLAMC é caso-controle, de base hospitalar. O programa examina todos os nascidos vivos e os natimortos com mais de 500g, independente da idade gestacional, sendo incluídos como casos todos os recém-nascidos com qualquer defeito congênito identificado antes da alta hospitalar. O controle é o primeiro (idealmente) RN não malformado, pareado por sexo, nascido após o RN malformado (natimortos não têm controles pareados no ECLAMC). Para todos os pacientes incluídos (tanto casos como controles), é preenchida uma ficha clínica em que se avaliam mais de 40 fatores de risco genéticos e ambientais. A documentação fotográfica, bem como radiografias simples do esqueleto no caso de OCD ou de outras malformações esqueléticas, devem ser enviadas à coordenação do programa para revisão do caso.

O ECLAMC está presente em nove países da América do Sul e avalia cerca de 200.000 nascimentos por ano incluindo, portanto, populações de composições étnicas e geográficas bastante diversificadas. O banco de dados do programa é continuamente revisado e aprimorado seja do ponto de vista metodológico ou de diagnóstico (por meio de revisão e de discussão de casos), ao nível da coordenação ou nas reuniões anuais do programa.

Desde 1986, quando foi encontrada uma prevalência de 2,3 casos por 10.000 nascimentos para OCD com o material do ECLAMC, demonstrando grande sub-registro

destas doenças, algumas medidas têm sido adotadas, pelo grupo coordenador do programa, para correção do problema – entre elas, uma das reuniões anuais do Estudo, realizada em 1997, cujo tema central foi Osteocondrodisplasias e o Prof. J. Spranger foi o convidado principal. Ademais dessa, específica, em todas as reuniões anuais há um espaço para discussão de casos e orientação diagnóstica dos pediatras participantes, sessões estas em que consistentemente estão presentes pelo menos dois ou três casos de OCD, além de conferências sobre o tema serem frequentes.

Os arquivos do ECLAMC são considerados, portanto, uma base de dados com características singulares que favorecem o estudo das OCD e o colocam numa situação única, no momento atual, para a avaliação epidemiológica dessas condições.

II – OBJETIVOS

II.1 – OBJETIVO GERAL

Avaliar epidemiologicamente as Osteocondrodisplasias de manifestação perinatal de uma população sul-americana utilizando o banco de dados do ECLAMC no período de 2000 a 2007.

II.2 – OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Estimar a prevalência total das OCD de manifestação perinatal no material estudado;
2. Calcular as prevalências de OCD específicas, por país e por ano do estudo, identificando variações regionais ou tendências temporais;
3. Avaliar as variáveis peso ao nascimento, prematuridade, desfecho da gestação, mortalidade precoce e alta hospitalar como indicadores da morbimortalidade das OCD;
4. Avaliar a porcentagem de diagnóstico pré-natal (reconhecimento de uma OCD), bem como a capacidade de identificação das OCD (por grupo ou tipo) pelos ultrassonografistas nesse período;
5. Verificar os tipos específicos de OCD observados, bem como suas frequências;
6. Verificar a prevalência específica das OCD mais frequentes nesse período;
7. Estimar a taxa de mutação por gameta, por geração, para Acondroplasia e D. Tanatofórica;

8. Avaliar a idade paterna entre os seguintes tipos de OCD: Acondroplasia, D. Tanatofórica, Osteogêneses Imperfeitas (divididas em letais e não letais), bem como nos grupos de OCD de herança dominante e de herança recessiva como um todo.

III – CAPÍTULOS

A parte principal do trabalho, incluindo material e métodos, resultados obtidos e discussão dos mesmos, será apresentada no capítulo 1, sob a forma de artigo submetido à publicação em revista indexada, na língua inglesa.

No capítulo 2, será feita a apresentação dos resultados gerais com a maior parte das ilustrações, cuja discussão específica pode ser encontrada na seção IV (DISCUSSÃO GERAL).

III.1 – ARTIGO SUBMETIDO A PUBLICAÇÃO

Clinical Epidemiology of Skeletal Dysplasias in South America

Cecília O Barbosa-Buck¹, Iêda M Orioli^{2,3}, Maria da Graça Dutra³, Jorge Lopez-Camelo⁴,
Eduardo E Castilla^{3,4}, Denise P Cavalcanti^{1*}

¹Departamento de Genética Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, São Paulo, Brazil.

²ECLAMC (Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênitas) at Departamento de Genética, Instituto de Biologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil.

³INAGEMP (Instituto Nacional de Genética Médica Populacional) at Laboratório de Epidemiologia de Malformações Congênitas, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil.

⁴ECLAMC (Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas) at CEMIC (Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas), Buenos Aires, Argentina.

Running title: Clinical Epidemiology of Skeletal Dysplasias

***Correspondence to:**

Denise P Cavalcanti, MD, PhD, denisepc@unicamp.br denisepcavalcanti@gmail.com

Departamento de Genética Médica, FCM - UNICAMP. R. Tessália Vieira de Camargo, 126, 13083-887, Campinas, São Paulo, Brazil. Tel/Fax 55 19 3521-9395.

ABSTRACT

Currently accepted birth prevalence for osteochondrodysplasias (OCD) of about 2/10,000 is based on few studies from small series of cases. We conducted a study based on more than 1.5 million births. OCD cases were detected from 1,544,496 births occurring and examined in 132 hospitals of ECLAMC (Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations) between 2000-2007. Cases were detected and registered according to a pre-established protocol, and then ranked in four diagnostic evidence levels (DEL), according to available documentation. For the analysis of risk factors, a healthy control sample born in the same period was used. OCD was diagnosed in 492 newborns, resulting in a prevalence per 10,000 of 3.2 (95% CI 2.9-3.5). Perinatal lethality (stillbirths plus early neonatal deaths) occurred in 50% of cases. Prenatal ultrasound diagnosis was referred in 73% of cases (n=359). Among 211 cases from the best documented DEL-1 group, and according to international classification, 33% of cases fit into the G-25 (OI); 29% in G-1(FGFR3), and 8% in G-18(Bent bones). The prevalence of the main OCD types were: OI – 0.74 (0.61–0.89); thanatophoric dysplasia - 0.47 (0.36–0.59); and achondroplasia – 0.44 (0.33–0.55). Paternal age (31.2 ± 8.5), parity (2.6), and parental consanguinity rate (5.4%) were higher in cases than in controls ($p < 0.001$). In conclusion, the OCD overall prevalence of 3.2 per 10,000 found seems to be more realistic than previous estimates. This study also confirmed the high perinatal mortality, and the association with high paternal age, parity, and parental consanguinity rate.

Key words: skeletal dysplasias; birth prevalence; epidemiology; achondroplasia; thanatophoric dysplasia, osteogenesis imperfecta.

INTRODUCTION

Skeletal dysplasias or osteochondrodysplasias (OCD) are a heterogeneous group of rare genetic diseases that affect the growth and development of both bone and cartilage [Spranger et al., 2002; Lachman, 2007; Warman et al., 2011]. Around 40% of all OCD are manifested at birth, the remainder are usually diagnosed in childhood. Among the former, the currently referred overall birth prevalence (2.0 per 10,000) is based on a few old epidemiologic studies from small [Gustavson and Jorulf, 1975; Andersen and Hauge, 1989; Stoll et al., 1989; Sánchez et al., 1991], and sometimes biased, population samples [Gustavson and Jorulf, 1975; Andersen and Hauge, 1989; Sánchez et al., 1991; Rasmussen et al., 1996] or, even where under-ascertainment is recognized [Camera and Mastroiacovo, 1982; Orioli et al., 1986; Källén et al., 1993], or from population samples with special breeding structures as high consanguinity rate [Al-Gazali et al., 2003].

ECLAMC (Spanish acronym for Estudio Colaborativo Latino-Americano de Malformaciones Congénitas) [Castilla and Orioli, 2004], had previously published an epidemiologic study of OCD from a remote observed period, 1978-1983 [Orioli et al., 1986], frequently cited as a reference for OCD prevalence [Krakow et al., 2003; Unger et al., 2003; Krakow et al., 2009], although knowledge about OCD has changed enormously in the last two decades. For this reason, we undertook this research to assess the OCD birth prevalence as well as other epidemiologic features from a large population sample observed and registered under a single protocol with pre-established working definitions.

METHODS

Selection and classification of cases

ECLAMC is a clinical and epidemiological hospital-based investigation of birth defects in South America examining consecutive births (livebirths and stillbirths weighing 500 g or more), in order to identify and register all infants with congenital anomalies, including OCD.

Births which occurred between January 2000 and December 2007 were selected for this study, representing a more recent and validated database.

Newborn infants with a congenital anomaly were identified at birth and reported to the coordinating center through a standard form including a verbatim clinical description according to pre-established norms, and documented, whenever possible, by additional reports such as prenatal ultrasounds, postnatal radiographs, and photographs. One of the authors (EEC) was the only operator registering reported cases as OCD.

During the 8-year period of this study 132 hospitals from nine South American countries (Argentina, Bolivia, Brazil, Chile, Colombia, Ecuador, Paraguay, Uruguay and Venezuela) participated in the ECLAMC network.

The working definition used for OCD was: "a clinically defined growth deficiency of prenatal onset, associated or not with body disproportion", and usually included in the International Classification provided by ISDS (International Skeletal Dysplasia Society) [Warman et al., 2011].

Short length and low birth weight were defined when the measures were less than 10th centile for gestational age [Hall et al., 1989]; prematurity when birth occurred before 37 weeks; prenatal diagnosis when informed and/or when there was any ultrasound report compatible with OCD. Lethal cases included stillbirths and livebirths with early neonatal mortality.

All cases identified by the codes 75640 and 75650 and presenting documentation and/or clinical information compatible with OCD were included in this survey. In contrast, cases with codification typing errors or with no convincing documentation/information, as well as cases weighing less than 500 g were excluded.

All available information about OCD cases, including clinical records, skeletal X-rays, and clinical photos were initially reviewed by two authors (COBB and DPC), according the two most recently published OCD classifications [Warman et al., 2011; Superti-Furga and Unger, 2007]. For cases in which a specific type of OCD was not

possible, the “generic” OCD diagnosis was applied. Missing data and, in some cases, information regarding the follow up, were requested to the reporting hospitals.

In order to weight the diagnostic precision of OCD-type, cases were classified into four different Diagnostic Evidence Levels (DEL) as follows:

DEL- 1 – cases with good quality X-rays (with/without clinical photos), and/or positive mutation by DNA test, and/or follow-up information on clinical evolution able to define a diagnosis.

DEL- 2 – cases with satisfactory clinical and radiological description (with/without suggested OCD-type from the reporting physician) sufficient to establish a probable diagnosis.

DEL- 3 – cases presenting verbatim clinical or radiological description (with/without clinical photos).

DEL- 4 – cases with suggested diagnosis and with/without family recurrence, but insufficient or absent clinical and radiological information, and clinical photos. This level also included cases without a suggested diagnosis but with clinical/radiological images just sufficient to make an OCD diagnostic suspicion.

For some difficult cases, previously classified as DEL-1, a different opinion was requested for some external specialists in OCD. Finally, the database for analyses was completed following a second diagnostic revision by the same authors.

Statistical analysis

For the comparison of OCD cases, risk factors such as parental ages and consanguinity, birth order and weight, etc, a healthy control group defined as the like sexed non-malformed livebirth born immediately after a malformed infant in the same reporting hospital was used, including 51,827 liveborn infants in the same period in which OCD-cases were retrieved.

The 95% confidence intervals for prevalence and for the expected number of OCD cases were calculated according to Poisson distribution [Rohlf and Sokal, 1995]. For statistical analysis the following software EpiInfo 3.5.1 and Stata 8.2 was used, and the statistical significance was defined as p value < 0.05.

To compare the means (the parental and gestational ages, birth order and birth weight), we used the ANOVA, or the Kruskal-Wallis test when the variances were not homogeneous. Logistic regression was used to verify a possible association between parental ages, and birth order with the risk of having a baby with OCD, considering the former as independent variables and case/control as the dependent one. Differences for rates of consanguinity and prematurity were tested by the Fisher exact and chi-square test respectively.

RESULTS

During the 8-year period 536 cases of OCD were registered in the ECLAMC program, however 44 (8%) were excluded. Thus, among 1,544,496 births occurred in the period, 492 had OCD giving an overall birth prevalence of 3.2 per 10,000 (95% CI 2.9–3.5). The prevalence for stillbirth infants (65/19,363) was 33.6 (95% CI 25.3-42.3).

Diagnosis of OCD was prenatally suspected in 73% of cases (n=359). Although 65 (13%) were stillbirths, a total of 244 patients (50%) died before discharge. The remaining 191 patients left hospital alive (39%), and 57 patients had no information concerning hospital discharge (11%). Sex ratio was 1:1 (245 males, 244 females), and 3 cases had undetermined sex.

Table I shows the diagnoses distribution of all 492 OCD cases identified in this survey, according to specific OCD-type diagnosis [Warman et al., 2011], and Diagnostic Evidence Levels (DEL). Prevalence, by 100,000 births, is also specified for all OCD types. Registered OCD cases were distributed in 19 known nosologic groups plus three additional ones: anatomic diagnosis, two or more groups, and undefined cases. Most cases fell within the first two DEL (59%). The main diagnoses were thanatophoric dysplasia (TD),

achondroplasia (Ach) and osteogenesis imperfecta (OI), together representing 60% of the cases distributed between DEL-1 and -2.

Birth prevalence per 10,000 for the main OCD-types, were: Ach – 0.44 (95% CI 0.33–0.55), TD – 0.47 (95% CI 0.36–0.59,) and the whole OI group – 0.74 (95% CI 0.61–0.89). Mutation rate per gamete per generation was $1.74 (1.25–2.25) \times 10^{-5}$ for Ach (excluding 14 family cases). Considering just the 25 hospitals with at least one non-familiar case of Ach and presenting a minimum of 10,000 births in the period the mutation rates ranged from 0.58 to 7.32×10^{-5} per gamete per generation. Mutation rate per gamete per generation for TD was $2.34 (1.80–2.92) \times 10^{-5}$ for TD.

Most cases (n=458; 93%) had at least one ultrasound examination during prenatal care, with 359 (73%) suggesting an OCD. However, ultrasound description was available only in 288 (59%) of the total cases; among which 87 (30%) had a diagnosis proposed, of which just 36 were DEL-1.

Means of birth weight, gestational age and proportion of premature births are shown in table II. Cases had lower birth weight [2,491.8 g (SD=798.3) vs. 3,198.6 g (SD=570.9), $p < 0.001$], especially after 31 weeks; lower gestational age [36.6 weeks (SD=3.5) vs. 38.7 weeks (SD=1.9), $p < 0.001$]; and were more premature [34% vs. 9%, $p < 0.001$].

Mean parental ages and birth order had higher values in cases than controls (Table III). However, logistic regression showed paternal age higher than 39 years old and birth order higher than 1 as risk factors for OCD, regardless of maternal age. [For paternal age $>39y$: OR=1.63 (1.22 – 2.18), $p < 0.001$; for birth order >1 : OR=1.30 (1.05 – 1.59), $p=0.014$, and for maternal age $>34y$: OR=0.79 (0.57– 1.09), $p=0.152$].

Analyses of paternal age according to the inheritance model using only cases of DEL-1 were performed. Except for AR OCD and for lethal OI for which paternal age was not different from controls ($p=0.75$), a significant increase in paternal age was found for AD-OCD, Ach, TD ($p < 0.001$), and non-lethal OI ($p=0.03$), (Table III).

Finally, OCD cases had a higher consanguinity rate than healthy controls (5.4% $\times$ 1.0%; $p < 0.001$).

DISCUSSION

Osteochondrodysplasias (OCD), even though classified together with other skeletal genetic disorders like dysostosis [Warman et al., 2011], are understood as a heterogeneous and clinically progressive group of skeletal genetic diseases [Spranger et al., 2002].

OCD reported birth prevalence from previously studies ranged from 2.1 to 4.7/10,000 [Gustavson and Jorulf, 1975; Camera and Mastroiacovo, 1982; Orioli et al., 1986; Stoll et al., 1989; Sánchez et al., 1991; Rasmussen et al., 1996] for the whole group, and from 0.95 to 1.6 for the lethal cases [Connor et al., 1985; Andersen, 1989; Cobben et al., 1990]. The apparent high birth prevalence (4.7/10,000) [Gustavson and Jorulf, 1975] and (7.6/10,000) [Andersen and Hauge, 1989] found in Sweden and Denmark, respectively suffer from serious limitations. The former derived from only 14,918 births from a single Swedish hospital, while the latter included OCD cases diagnosed later in life. High birth prevalence was also reported by Al-Gazali et al [2003] (9.5/10,000), from an inbred population of the United Arab Emirates, where the most prevalent OCD was fibrochondrogenesis (1.05/10,000), unlike reports from other parts of the world. A low prevalence (1.6/10,000), based on a very large sample of 9.5 million births, was reported by Källén et al [1993] from a heterogeneous consortium of seven congenital anomalies registries from around the world, including ECLAMC, affected by obvious differences among populations and registration systems.

The observed birth prevalence (3.2/10,000 95%CI 2.9-3.5) is probably closer to real than that currently accepted [Krakow et al., 2003; Unger et al., 2003; Krakow et al., 2009]. There are at least five reasons supporting this proposition.

a) This study was performed based on a large population sample of more than 1.5 million births, while most previous studies were based on small populations, ranging

from 14,918 to 349,470 births [Gustavson and Jorulf, 1975; Camera and Mastroiacovo, 1982; Orioli et al., 1986; Andersen and Hauge, 1989; Stoll et al., 1989; Sánchez et al., 1991; Rasmussen et al., 1996], and some with data from a single hospital [Gustavson and Jorulf, 1975; Sánchez et al., 1991; Rasmussen et al., 1996].

b) Since South America has a multi-ethnic admixed population [Castilla and Orioli, 2004], less stratified into ethnic sub-populations than the US and most European countries where most known studies were performed [Gustavson and Jorulf, 1975; Camera and Mastroiacovo, 1982; Connor et al., 1985; Andersen, 1989; Andersen and Hauge, 1989; Stoll et al., 1989; Cobben et al., 1990; Rasmussen et al., 1996], the observed OCD prevalence at birth can be applied to most areas of the world.

c) As termination of pregnancy (TOP) is illegal in all South American countries, this source of incomplete ascertainment is irrelevant. Even when TOP could be performed in "lethal" defects when authorized by a judge, these interruptions are very rare and they usually occur after 24 weeks of gestation, a time when the fetus weighs more than 500 g.

d) Since the first ECLAMC publication on OCD in the 1980s [Orioli et al., 1986], the program has adopted a special surveillance focused on these conditions, promoting case discussions, and invited lectures on the subject during the annual meetings, constituting a capacity building in the clinical differential diagnosis of OCD types among the physicians reporting to the ECLAMC network.

e) Accuracy of clinical diagnoses in ECLAMC is ensured in several ways, and permanent quality control makes accumulated information highly reliable [Castilla and Orioli, 2004]. In addition, all OCD cases were twice reviewed during this investigation.

Three main pitfalls need to be recognized in interpreting the present observations, namely, they originate in a hospital-based congenital anomaly surveillance program, case documentation was incomplete for many patients, and there was no follow up for surviving patients after their early neonatal lives. While the former affects the

observations made over the OCD as a whole, the latter two mainly affect the recognition of specific OCD-types.

Hospital-based systems are known to produce over-estimated prevalence values because they investigate non-randomly selected consecutive births series. This bias is even larger for prenatally easily detectable anomalies such as the OCD, where deliveries are more likely than normal pregnancies to be referred to high complexity maternity hospitals, which in turn are also more likely to participate in a voluntary research project such as ECLAMC. Nevertheless, unlike most population-based programs, this drawback is balanced by the quality of data generated from the voluntary reporting of pediatric neonatologists in agreement with a project protocol with predetermined working definitions ensuring reliable and homogeneous data.

The latest available nosologic classification of OCD-types [Warman et al., 2011] applied well to the material found in this survey, allocating most cases into specific slots, will allow a better comparison of rates in future studies. Furthermore, the Diagnostic Evidence Level (DEL) arrangement developed for this study, did not exclude any OCD case, fitting all of them, from the well to the badly documented patients, from a realistic and objective standpoint.

The most frequent types of OCD – Ach, TD, and the whole group of OI, with overall birth prevalences of 0.44 (CI 0.33-0.55); 0.47 (CI 0.36-0.59); and 0.74 (0.61-0.89) respectively, seem slightly higher, but not significantly so, than those reported by previous studies [Camera and Mastroiacovo, 1982; Orioli et al., 1986; Stoll et al., 1989; Sánchez et al., 1991; Rasmussen et al., 1996; Waller et al, 2008]. The mutation rate per gamete per generation for Ach (1.74×10^{-5}) was similar to the values reported by Camera and Mastroiacovo [1982] (1.84×10^{-5}) and by Oberklaid et al. [1979] (1.93×10^{-5}). Higher mutation rates were reported by Stoll et al. [1989] (3.3×10^{-5}) and by Sanchez et al. [1991] (4.3×10^{-5}), both studies based on very small samples, suggesting over-ascertainment. Other relatively common diagnoses such as the SRP group or individual types like achondrogenesis II, hypochondrogenesis and campomelic dysplasia were also more

frequently found in other studies [Camera and Mastroiacovo, 1982; Stoll et al., 1989; Sánchez et al., 1991].

According to the current classification of OCD [Warman et al., 2011] at least 30 of the 40 groups classified as genetic skeletal disorders correspond to OCD with almost 250 conditions described. Among these, at least 110 are of perinatal manifestation, many of which are very rare conditions. Because we used a large sample, we have observed 46 different diagnoses or approximately 42% of the currently known OCD. Thus, some very rare conditions like Caffey disease, opsismodysplasia, Stüve-Wiedemann, Kyphomelic, Scheneckenbecken and Desbuquois dysplasias could be identified. Old studies failed to identify a number of very rare OCD types as mentioned in this study, probably due to the small population studied, but also because of other points like under-ascertainment or even because some of the rare OCD diagnoses were less known some years ago [Camera and Mastroiacovo, 1982; Orioli et al., 1986; Stoll et al., 1989]. We believe, however, that some other rare diagnoses could be identified in this survey if documentation and follow-up had been possible for the 107 undefined cases and 11 unclassified ones, respectively (Table I).

The high mortality rate of the OCD group of diseases, with 50% of lethal cases, was consistent with previous hospital-based studies [Camera and Mastroiacovo, 1982; Orioli et al., 1986; Rasmussen et al., 1996]. The rate of prenatal OCD diagnosis here reported (73%) was also consistent with a previous study [Rasmussen et al., 1996]. However, detailed information about the ultrasound findings were available just for a few cases, making this information insufficient to draw more precise conclusions. Because of the high perinatal morbimortality, one of the most important interpretations that must be made by prenatal ultrasound is about perinatal lethality [Krakow et al., 2009].

Our results showed elevated mean paternal age in Ach (34.9 ± 7.8) and TD (34.7 ± 6.3) and less elevated for non-lethal OI (32.2 ± 9.3) and for the whole group of AD OCD (32.8 ± 7.0). Lethal OI showed normal paternal age distribution. It is possible that more severe OI with AR mutations could be more frequent among the lethal subgroup. Recently recessive mutations in other genes than COL1A1 have been described [Baldrige et al., 2008; Barnes et al., 2010]. Orioli et al. [1995], using data derived from two different

hospital-based registries, one from Italy and the other from South America (ECLAMC), reported the effect of paternal age for Ach and TD, but not for OI. In the material presented here, the association with high maternal age found initially was not confirmed by logistic regression analysis, which seems to be associated with birth order.

The higher consanguinity rate associated with cases when compared to controls (5.4% vs. 1.0%) highlights that a great number of OCD have AR inheritance, but also the well-known elevated frequency of consanguineous marriages in South America [Liascovich et al., 2001].

This study reports a birth prevalence of one in 3,000 for skeletal dysplasias (OCD), showing the association of these anomalies with low birth weight and gestational age, as well as with high birth order and parental consanguinity. Elevated paternal age was found to be associated with all autosomal dominant OCD (AD OCD), but especially with achondroplasia (Ach), and thanatophoric dysplasia (TD).

ACKNOWLEDGEMENTS/GRANT RECOGNITION

Supported by the following grants: MCT/CNPq, Brazil/573993/2008-4, 476978/2008-4, 554755/2009-2; 306750/2009-0; INAGEMP/ 402045/2010-6; FAPERJ, Brazil/E-26/102.748/ 2008, E-26/170.007/2008; CAPES/Brazil: 1957/2009, 2799/2010; FAPESP, Brazil 98/16006-6; CAPES, Brazil 0603-08-2; CNPq, Brazil 402008/2010-3

We are indebted to Soraya Cantarini, Alejandra Mariona and Hebe Campaña for assistance with recovering data from the ECLAMC data-base. We are grateful to the physicians of the Eclamc network for additional recovered data and to the following colleagues for their help in the diagnostic discussion of certain cases: Dr. Martine Le Merrer, Dr. Pierre Maroteaux, Dr. Gioacchino Scarano.

REFERENCES

Al-Gazali LI, Bakir M, Hamid Z, Varady E, Varghes M, Haas D, Bener A, Padmanabhan R, Abdulrazzaq YM, Dawodu AK. 2003. Birth prevalence and pattern of osteochondrodysplasias in an inbred high risk population. *Birth Defects Res (Part A)* 67:125-132.

Andersen Jr PE, Hauge M. 1989. Congenital generalized bone dysplasias: a clinical, radiological, and epidemiological survey. *J Med Genet* 27:37-44.

Andersen Jr PE. 1989. Prevalence of lethal osteochondrodysplasias in Denmark. *Am J Med Genet* 32:484-489.

Baldrige D, Schwarze U, Morello R, Lenington J, Bertin TK, Pace JM, Pepin MG, Weis M, Eyre DR, Walsh J, Lambert D, Green A, Robinson H, Michelson M, Houge G, Lindman C, Martin J, Ward J, Lemyre E, Mitchell JJ, Krakow D, Rimoin DL, Cohn DH, Byers PH, Lee B. 2008. CRTAP and LEPRE1 mutations in recessive osteogenesis imperfecta. *Hum Mut* 0:1-8.

Barnes AM, Carter EM, Cabral WA, Weis M, Chang W, Makareeva E, Leikin S, Rotimi CN, Eyre DR, Raggio CL, Marini JC. 2010. Lack of cyclophilin B in osteogenesis imperfecta with normal collagen folding. *N Engl J Med* 362:521-528.

Camera G, Mastroiacovo P. 1982. Birth prevalence of skeletal dysplasias in the Italian multicentric monitoring system for birth defects. *Prog Clin Biol Res* 104:441-449.

Castilla EE, Orioli IM. 2004. ECLAMC: The Latin-American Collaborative Study of Congenital Malformations. *Community Genet* 7:76-94.

Cavalcanti DP, Huber C, Sang KH, Baujat G, Collins F, Delezoide A, Dagoneau N, Le Merrer M, Martinovic J, Mello MFS, Vekemans M, Munich A, Cormier-Daire V. 2011. Mutation in *IFT80* in a foetus with a phenotype of Verma-Naumoff provides molecular evidence for the Jeune-Verma-Naumoff dysplasia spectrum. *J Med Genet* 48:88-92.

Cobben JM, Cornel MC, Dijkstra I, ten Kate LP. 1990. Prevalence of lethal osteochondrodysplasias. *Am J Med Genet* 36:377-378.

Connor JM, Connor RAC, Sweet EM, Gibson AAM, Patrick WJA, McNay MB, Redford DHA. 1985. Lethal neonatal chondrodysplasias in the west of Scotland 1970-1983 with a description of a thanatophoric, dysplasia like, autosomal recessive disorder, Glasgow variant. *Am J Med Genet* 22:243-253.

Furuichi T, Kayserili H, Hiraoka S, Nishimura G, Ohashi H, Alanay Y, Lerena JC, Aslanger AD, Koseki H, Cohn DH, Superti-Furga A, Unger S, Ikegawa S. 2009. Identification of loss-of-function mutations of *SLC35D1* in patients with Schneckenbecken dysplasia, but not with other severe spondylodysplastic dysplasias group diseases. *J Med Genet* 46:562-568.

Gustavson KH, Jorulf H. 1975. Different types of osteochondrodysplasia in a consecutive series of newborns. *Helv Pediat Acta* 30:307-314.

Hall JG, Allanson JE, Gripp KW, Slavotinek AM. 1989. Handbook of physical measurements. 1st ed. New York: Oxford University Press.

Huber C, Oulès B, Bertoli M, Chami M, Alanay MFY, Al-Gazali LI, Ausems MGEM, Bitoun P, Cavalcanti DP, Krebs A, Le Merrer M, Mortier G, Shafeghati Y, Superti-Furga A, Robertson SP, Le Goff C, Muda AO, Paterlini-Bréchet

P, Munnich A, Cormier-Daire V. 2009. Identification of CANT1 mutations in Desbuquois dysplasia. *Am J Hum Genet* 85:706-710.

Källén B, Knudsen LB, Mutchinick O, Mastroiacovo P, Lancaster P, Castilla E, Robert E. 1993. Monitoring dominant germ cell mutations using skeletal dysplasias registered in malformation registries: an international feasibility study. *Int J Epidemiol* 22:107-115.

Krakow D, Williams III J, Poehl M, Rimoin DL, Platt DL. 2003. Use of tridimensional ultrasound imaging in the diagnosis of prenatal-onset skeletal dysplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 21:467-472.

Krakow D, Lachman RS, Rimoin DL. 2009. Guidelines for the prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasias. *Genet Med* 11:127-133.

Lachman RS. 2007. Taybi and Lachman's radiology of syndromes, metabolic disorders and skeletal dysplasias. 5th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier.

Lecora M, Parenti G, Iaccarino E, Scarano G, Cucchiara S, Andria G. 1995. Immunological disorder and Hirschsprung disease in round femoral inferior epiphysis dysplasia. *Clin Dysmorphol* 4:130-135.

Liascovich R, Castilla EE, Rittler M. 2001. Consanguinity in South America: demographic aspects. *Hum Hered* 51:27-34.

Oberklaid F, Danks DM, Jensen F, Stace L, Rosshandler S. 1979. Achondroplasia and hypochondroplasia. Comments on frequency, mutation rates and radiological features in skull and spine. *J Med Genet* 16:140-146.

Orioli IM, Castilla EE, Barbosa-Neto JG. 1986. The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias. *J Med Genet* 23:328-332.

Orioli IM, Castilla EE, Scarano G, Mastroiacovo P. 1995. Effect of paternal age in achondroplasia, thanatophoric dysplasia, and osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet* 59:209-217.

Rasmussen SA, Bieber BR, Benacerraf BR, Lachman RS, Rimoin DL, Holmes LB. 1996. Epidemiology of osteochondrodysplasias: changing trends due to advances in prenatal diagnosis. *Am J Med Genet* 61:49-58.

Reis FC, Alexandrino F, Steiner CE, Norato DYJ, Cavalcanti DP, Sartorato EL. 2005. Molecular findings in Brazilian patients with osteogenesis imperfecta. *J Appl Genet* 46:105-108.

Rohlf F J, Sokal RR. 1995. *Statistical Tables*. 3rd ed. San Francisco: Freeman.

Sánchez O, Brito-Arreaza A, Alvarez-Arratia MC, Ramírez N. 1991. Prevalencia de displasias esqueléticas em recién nacidos en el Hospital Ruíz y Páez de Ciudad Bolívar. Venezuela. Período 1978-1990. *Invest Clin* 32:67-76.

Spranger J, Maroteaux P. 1990. The lethal osteochondrodysplasias. *Adv Hum Genet* 19:1-103.

Spranger JW, Brill PW, Poznanski A. 2002. *Bone dysplasias*. 2nd ed. New York: Oxford University Press.

Stoll C, Dott B, Roth MP, Alembik Y. 1989. Birth prevalence rates of skeletal dysplasias. *Clin Genet* 35:88-92.

Superti-Furga A, Unger S. 2007. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2006 revision. *Am J Med Genet Part A* 143:1-18.

Unger S, Superti-Furga A, Rimoin DL. 2003. A diagnostic approach to skeletal dysplasia. Chapter 16 in: Pediatric bone diseases. Glorieux F, Juppner H (editors). Elsevier; pp. 375-400.

Waller DK, Correa A, Vo TM, Wang Y, Hobbs C, Langlois PH, Pearson K, Romitti PA, Shaw GM, Hecht JT. 2008. The population-based prevalence of achondroplasia and thanatophoric dysplasia in selected regions of the US. *Am J Med Genet Part A* 146:2385-2389.

Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Lachman R, LeMerrer M, Mortier G, Mundlos S, Nishimura G, Rimoin DL, Robertson S, Savarirayan R, Sillence D, Spranger J, Unger S, Zabel B, Superti-Furga A. 2011. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *Am J Med Genet Part A* 155:943-968.

Table 1 – Distribution of OCD by diagnostic groups according to the international classification [Warman et al., 2011], with some modifications, and by diagnostic evidence level (DEL). Numbers in parenthesis represent the total number of deaths (stillbirths and early neonatal death). Prevalences (per 100,000) with the 95% CI are also shown for the total of each specific type of OCD.

[illegible]

Metatropic dysplasia	1	0.5						1	0.2	0.06	0.00 - 0.26
Group 9											
Short-rib-polydactyly (SRP) – Majewski type	3 [3]	1.4						3 [3]	0.6	0.19	0.00 - 0.52
SRP – Verma-Naumoff type	*2 [2]	0.9						2 [2]	0.4	0.13	0.00 - 0.39
SRP – Beemer type	1 [1]	0.5						1 [1]	0.2	0.06	0.00 - 0.26
SRP			1 [1]	1.3	1 [1]	0.8		2 [2]	0.4	0.13	0.00 - 0.39
Ellis-van Creveld Syndrome	2 [1]	0.9	1 [1]	1.3	2 [1]	1.7		5 [3]	1.0	0.32	0.00 - 0.71
Asphyxiating thoracic dysplasia (Jeune)	3 [2]	1.4	2	2.6	1 [1]	0.8	1	7 [3]	1.4	0.45	0.06 - 0.91
Thoraco-larngo-pelvic dysplasia (Barnes)	1	0.5						1	0.2	0.06	0.00 - 0.26
SRP, non-lethal					1	0.8		1	0.2	0.06	0.00 - 0.26
Group 11											
CHH	1	0.5						1	0.2	0.06	0.00 - 0.26
Round femoral inferior epiphysis dysplasia ³	1 [1]	0.5						1 [1]	0.2	0.06	0.00 - 0.26
Group 14											
Achondrogenesis IA	2 [2]	0.9						2 [2]	0.4	0.13	0.00 - 0.39
Schneckenbecken dysplasia	**2 [2]	0.9	1 [1]	1.3				3 [3]	0.6	0.19	0.00 - 0.52
Opsismodysplasia	1 [1]	0.5						1 [1]	0.2	0.06	0.00 - 0.26
Group 17											
Dyschondrosteosis	1	0.5						1	0.2	0.06	0.00 - 0.26
Group 18											
Campomelic dysplasia	12 [7]	5.7	1	1.3	1 [1]	0.8	1	15 [8]	3.0	0.97	0.45 - 1.55
Stuve-Wiedemann dysplasia	2	0.9						2	0.4	0.13	0.00 - 0.39
Kyphomelic dysplasia	2 [1]	0.9						2 [1]	0.4	0.13	0.00 - 0.39
Group 19											
3M	1	0.5						1	0.2	0.06	0.00 - 0.26

Osteodysplastic primordial dwarfism	1	[1]	0.5			1	0.8			2	[1]	0.4	0.13	0.00 - 0.39			
Gracile bones ⁴	1	[1]	0.5	1	[1]	1.3				2	[2]	0.4	0.13	0.00 - 0.39			
Group 20																	
Desbuquois dysplasia	*3	[3]	1.4							3	[3]	0.6	0.19	0.00 - 0.52			
OCD with joint laxity ⁵				1		1.3	1	0.8		2		0.4	0.13	0.00 - 0.39			
Group 21																	
CDP CH	4	[2]	1.9							4	[2]	0.8	0.26	0.00 - 0.58			
CDP rizomelic type				1		1.3	1	[1]	0.8	2	[1]	0.4	0.13	0.00 - 0.39			
CDP				2	[1]	2.6	1		0.8	3	[1]	0.6	0.19	0.00 - 0.52			
Group 22																	
Caffey disease	1	[1]	0.5							1	[1]	0.2	0.06	0.00 - 0.26			
Group 23																	
Osteopetrosis							1	0.8		1		0.2	0.06	0.00 - 0.26			
Group 25																	
OI, lethal ⁶	42	[33]	19.9	9	[7]	11.7	2	[2]	1.7	2	[2]	2.4	55	[44]	11.2	3.56	2.59 - 4.60
OI, non-lethal ⁷	*24	[4]	11.4	3		3.9				1		1.2	28	[4]	5.7	1.81	1.10 - 2.59
OI ⁸	5	[1]	2.4	9	[2]	11.7	7	[4]	5.8	11	[3]	13.3	32	[10]	6.5	2.07	1.29 - 2.91
Group 26																	
Hypophosphatasia, severe prenatal	1	[1]	0.5										1	[1]	0.2	0.06	0.00 - 0.26
Group 32																	
Cleidocranial dysplasia	1		0.5	1		1.3	1		0.8				3		0.6	0.19	0.00 - 0.52
Group 37																	
Familiar Albright osteodystrophy	1	[1]	0.5										1	[1]	0.2	0.06	0.00 - 0.26
Familiar brachydactyly							1		0.8				1		0.2	0.06	0.00 - 0.26
Unclassified cases																	
Anatomic diagnosis ⁹	2		0.9	1		1.3	1		0.8	1		1.2	5		1.0	0.32	0.00 - 0.71

Two or more groups ¹⁰			2 [1]	2.6	1 [1]	0.8	3 [3]	3.6	6 [5]	1.2	0.39	0.06 - 0.78
Undefined cases ¹¹	7	3.3	12 [2]	15.6	58 [28]	47.9	30 [13]	36.1	107 [43]	21.7	6.93	5.68 - 8.37
TOTAL	211 [120]	100	77 [34]	100	121 [56]	100	83 [34]	100	492 [244]	100	31.86	29.10 - 34.80

1 – Includes Achondroplasia/Hypochondroplasia (1 case, DEL-1), Thanatophoric dysplasia/SADDAN (1 case, DEL-3) and questionable Thanatophoric dysplasia (1 case, DEL-4).

2 – Includes Achondrogenesis II/Hypochondrogenesis (1 case, DEL-1) and questionable Stickler syndrome (1 case, DEL-4).

3 – Although previously described as Glasgow's variant of TD [Spranger and Maroteaux, 1990; Connor et al., 1985], it was included in this group because it was suggested as early lethal form of Cartilage Hair Hypoplasia [Lecora et al., 1995]

4 – This specific type of OCD is not included in the last classification as an isolate entity, however it is an OCD [Spranger and Maroteaux, 1990], and due the slender bones we put on this group. [Warman et al., 2011]

5 – Includes a questionable Desbuquois dysplasia (DEL-2).

6 – Includes OI IIA (26 cases, DEL-1; 3 cases, DEL-2; 1 case, DEL-4), OI IIB (1 case, DEL-1), OI IIB/III (13 cases, DEL-1; 2 cases, DEL-2), OI IIC (1 case, DEL-1), OI II (4 cases, DEL-2; 2 cases, DEL-3; 1 case, DEL-4).

7 – Includes OI I (2 cases, DEL-2), OI III (13 cases, DEL-1; 1 case, DEL-2), OI III/IV (5 cases, DEL-1), OI IV (6 cases, DEL-1; 1 case, DEL-4).

8 – Includes a questionable case of OI (DEL-3).

9 – Cases in this group were: one case of metaphyseal changes and one case with epimetaphyseal changes (DEL-1); one case with epimetaphyseal changes (DEL-2), one case with spondylometaphyseal changes (DEL-3) and one case with epiphyseal changes (DEL-4). They were included in this category because they need follow up for diagnostic conclusion.

10 – Includes Achondrogenesis and Achondrogenesis I cases (without specific type classification) and two cases of lethal OCD with platyspondily (DEL2).

11 – Includes probable OCD, familiar OCD, lethal OCD, familiar short-stature and questionable OCD cases.

* Cases with molecular confirmation: 2 achondroplasias (FGFR3), 1 SRP Verma-Naumoff (IFT80) [Cavalcanti et al., 2011], 2 Desbuquois dysplasias (CANT1) [Huber et al., 2009], 1 Osteogenesis imperfecta type IV (collagen 1A1) [Reis et al., 2005]. One case of Osteogenesis imperfecta type 3 has been studied and no COL1A1 mutation was found. [Reis et al., 2005]

** One case of Schneckenbecken dysplasia (SBD) has been previously published [Furuichi et al., 2009] and, although it didn't show the mutation in the SLC35D1 gene related to this OCD, the clinical and radiological diagnosis of SBD was sustained by the authors as a mild phenotype.

Table 2 – Distribution of cases and controls by birth weight (g), gestational age (weeks) and by proportion of premature births. Distribution by birth weight is presented with the total number of cases as well as by stratification in five different gestational periods.

	Cases (n = 490)		Controls (n = 48,290)		p value
	Mean	SD	mean	SD	
Birth weight (g)					
Total	2,491.8	798.3	3,198.6	570.9	< 0.001
21-25 weeks	880.7	391.1	820.4	492.5	0.76
26-30 weeks	1,308.8	522.4	1,268.4	530.8	0.74
31-35 weeks	1,940.6	686.6	2,125.7	509.8	< 0.001
36-40 weeks	2,793.0	542.1	3,239.3	476.5	< 0.001
41-44 weeks	3,183.9	752.5	3,468.9	459.0	0.01
NS	2,394.1	836.8	3,222.1	581.2	< 0.001
Gestational age (weeks)					
Total	Cases (n = 371)		Controls (n = 35,755)		< 0.001
	Mean	SD	mean	SD	
	36.6	3.5	38.7	1.9	
Premature births [n (%)]					
Total	Cases (n = 371)		Controls (n = 35,755)		< 0.001
	127 (34.2)		3189 (8.9)		

Table 3 – Comparison of parental ages and parity between cases and controls. Evaluation of paternal age among cases DEL-1(compared to all controls) according to specific diagnostic groups or types.

		Cases	Controls	P
Paternal age	Means (SD)	31.2 (8.5)	28.9 (7.8)	<0.001 ¹
	N	472	46,669	
Maternal age	Means (SD)	26.4 (6.3)	25.4 (6.6)	<0.001 ¹
	N	490	48,238	
Birth order	Means (SD)	2.6 (1.9)	2.3 (1.7)	<0.001 ¹
	N	479	45,434	
Level 1 cases' paternal age		Cases	Controls	P
AR inheritance ²	Means (SD)	28.5 (6.2)	28.9 (7.8)	0.75
	N	28	46,669	
AD inheritance ³	Means (SD)	32.8 (7.0)	28.9 (7.8)	<0.001
	N	84	46,669	
Achondroplasia	Means (SD)	34.9 (7.8)	28.9 (7.8)	0.001
	N	18	46,669	
Thanatophoric D.	Means (SD)	34.7 (6.3)	28.9 (7.8)	<0.001
	N	35	46,669	
Non-lethal OI ⁴	Means (SD)	32.2 (9.3)	28.9 (7.8)	0.034
	N	25	46,669	
Lethal OI ⁵	Means (SD)	28.5 (9.4)	28.9 (7.8)	0.75
	N	38	46,669	

1 – Logistic regression showed paternal age higher than 39 years old and birth order higher than 1 as risk factors for OCD, regardless of maternal age [For paternal age > 39yo: OR=1.63 (1.22 – 2.18); for maternal age > 34yo: OR=0.79 (0.57 – 1.09), and for birth order >1: OR=1.30 (1.05 – 1.59)].

2 – Includes microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism, Caffey disease, opsismodysplasia, short-rib-polydactyly (all lethal types, Jeune and Ellis-van Creveld), stuve-wiedemman, cartilage-hair hypoplasia, Achondrogenesis IA and IB, desbuquois dysplasia, schneckenbecken dysplasia, 3M syndrome, round inferior femoral epyphysis dysplasia, hypophosphatasia.

3 – Includes group 1 and group 2 OCD, campomelic dysplasia, Barnes syndrome, Larsen syndrome, cleido-cranial dysplasia. For this analysis, inherited cases (5 achondroplasias, 1 Albright syndrome, 2 hypochondroplasias) were excluded.

4 – Includes all cases of OI I, OI III, OI III/IV and OI IV.

5 – Includes all OI II cases (OI IIA, OI IIB, OI IIB/III, OI IIC).

III.2 – RESULTADOS GERAIS

Seleção dos casos e casos excluídos

A partir do banco de dados do ECLAMC foram selecionados 536 casos de OCD com base nos códigos 75640 (OCD não especificada) e 75650 (Osteogênese Imperfeita) no período de 2000 a 2007.

Em um primeiro momento, todo o material referente a cada caso foi duplamente revisado (COBB e DPC): as 536 fichas de registro de caso do ECLAMC (ANEXO 1) incluindo a descrição clínica, história familiar com heredograma para os casos com relato de consanguinidade parental ou antecedentes de malformados na família e outros dados; 246 radiografias, correspondendo a 45% dos casos; as 177 fotografias clínicas, correspondendo a 33% dos casos; outros relatos como laudos de US, ecocardiograma, tomografias computadorizadas ou exames de DNA.

Foram considerados 492 casos (92%). Esses casos apresentavam: radiografias de boa qualidade que permitiam estabelecer um diagnóstico de OCD (genérico ou específico) e/ou informação clínica compatível com o diagnóstico de uma OCD (genérico ou específico) e/ou um diagnóstico de OCD (genérico ou específico) sugerido pelo pediatra na ficha clínica.

Os 44 casos (8%) excluídos da amostra eram assim representados:

- Erros de codificação ou digitação: 11 casos (2%)
- Natimortos com peso menor que 500 g: 3 casos (0,5%)
- Erros de diagnóstico: 30 casos (5,5%)
 - Disostoses ou malformações ósseas: 11 casos
 - Síndromes neuromusculares e/ou atrogripes: 8 casos
 - Falsos encurtamentos de fêmur: 4 casos
 - Polimalformados e anomalias cromossômicas: 4 casos
 - Sífilis congênita: 1 caso
 - Outros: 2 casos

Homogeneidade da amostra: variações regionais e temporais

A prevalência geral das OCD na população estudada foi de 3,2/10.000 – 492 casos em 1.544.496 nascimentos, observados em 132 hospitais de nove países sul-americanos (Argentina, Bolívia, Brasil, Chile, Colômbia, Equador, Paraguai, Uruguai e Venezuela) de 1º de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2007.

Apenas 84 destes 132 hospitais participantes, entretanto, registraram pelo menos um caso de OCD no período do estudo. Utilizando a distribuição de Poisson ($\alpha = 0,05$), a partir do número de nascimentos observados, verificou-se um número de casos por hospital maior que o esperado em quatro hospitais, todos eles brasileiros (Apêndice 2).

Apesar de os dados obtidos pelo programa ECLAMC não serem, de fato, representativos dos referidos países (os nascimentos estudados não atingem nem 10% dos nascimentos de cada país em questão), para efeito de análise dos presentes resultados serão considerados como tal. Entre os países incluídos na amostra, o Chile apresentou menos casos que o esperado e, o Brasil, mais. Do mesmo modo, a prevalência no Brasil [5,6 (4,8 – 6,4)/10.000] foi significativamente maior que nos demais países, exceto o Uruguai [3,4 (1,7 – 5,3)/10.000] (tabela 4, figura 2A).

Em relação à evolução temporal, a prevalência mais baixa foi observada no ano de 2004 [2,7 (2,0 – 3,5)/10.000], significativamente diferente apenas do ano de 2007, quando ocorreu a taxa mais alta de 4,8 (3,6 – 6,1)/10.000 (figura 2B).

Homogeneidade da amostra: documentação disponível

Dentre os 492 casos incluídos no estudo, apenas 223 (45%) possuíam radiografias, dos quais em 207 era possível se estabelecer um diagnóstico (genérico ou específico) de OCD. Somados estes, em dois casos havia resultado de estudo molecular (identificação de mutação específica do *FGFR3*) e em outros dois casos seguimento clínico, levando portanto a um total de 211 (43%) com “padrão-ouro”, ou seja para os quais era possível garantir o diagnóstico de OCD.

Visando à inclusão de todos os casos selecionados, de modo a não incorrer em grave subregistro por exclusão de mais da metade da amostra, passou-se então a verificar a confiabilidade dos diagnósticos sugeridos, mesmo na ausência de documentação para comprovação dos mesmos.

Para avaliação da capacidade dos pediatras do ECLAMC de identificar uma OCD, bem como a capacidade dos mesmos de diagnosticar corretamente um tipo específico de OCD, foram revisados os casos de cada hospital em separado, comparando-se os diagnósticos sugeridos (pelos pediatras) e os finais (nossos) quando havia documentação suficiente para tal:

- Em apenas dois hospitais (quatro casos no total) não havia nenhum caso com informação que suportasse o diagnóstico sugerido (NED 4), um deles com um caso apenas (Acondroplasia, no ano de 2007) e o outro com três casos (dois de OI e um de Acondroplasia, no ano de 2001). Em todos os outros havia, pelo menos, um caso com radiografias e/ou informação clínica ou radiológica suficiente para a definição do caso como OCD (apesar de o diagnóstico específico nem sempre estar correto);

- Dos 139 casos em que havia radiografias suficientes para se estabelecer um diagnóstico de certeza e um diagnóstico de OCD específico fora sugerido pelo pediatra, em 16 (11,5%) estes foram discordantes, entre os quais três casos cujo diagnóstico final permaneceu no mesmo grupo da Nosologia em que estava proposto (um caso no grupo 1 – FGFR3 – e dois casos no grupo 2 – colágeno 2). Os dados desta comparação podem ser vistos na tabela 5.

Níveis de Evidência Diagnóstica

Os casos incluídos no estudo foram escalonados em quatro níveis de evidência diagnóstica (NED) de acordo com a documentação disponível para avaliação do mesmo e conclusão diagnóstica, conforme apresentado na seção de métodos (artigo submetido). Na tabela 1 do artigo e no apêndice 3 estão relacionados os diagnósticos estabelecidos e sua distribuição nos NED (NED1 = 43%; NED2 = 16%; NED3 = 25%; NED4 = 17%), nesse

último incluso também o modelo de herança, o gene responsável e o número OMIM. Alguns exemplos dos NED serão demonstrados no Apêndice 4.

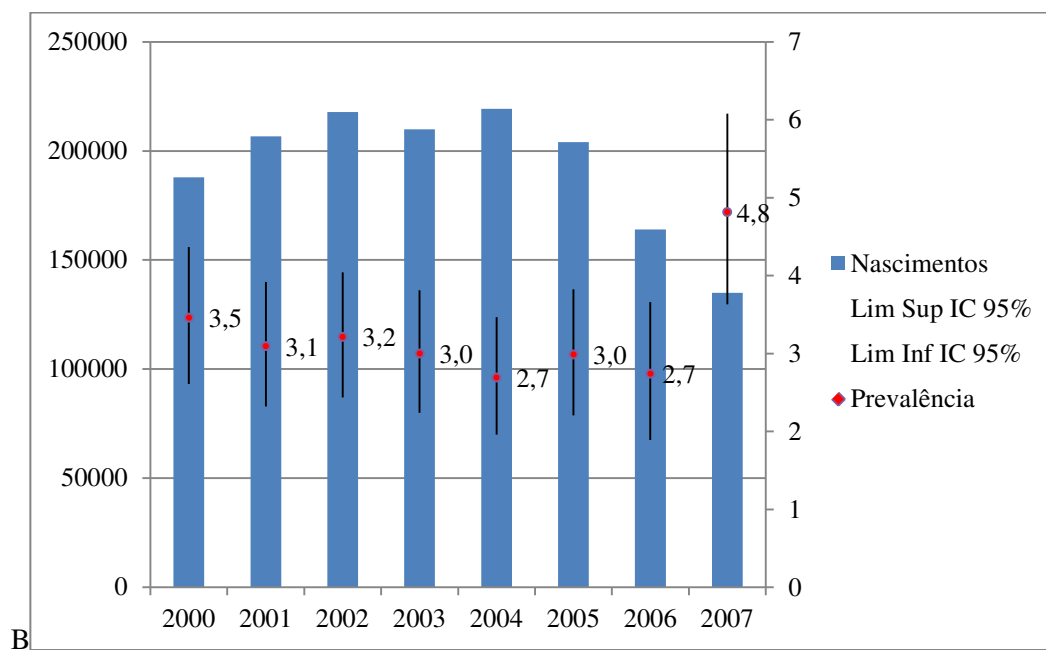
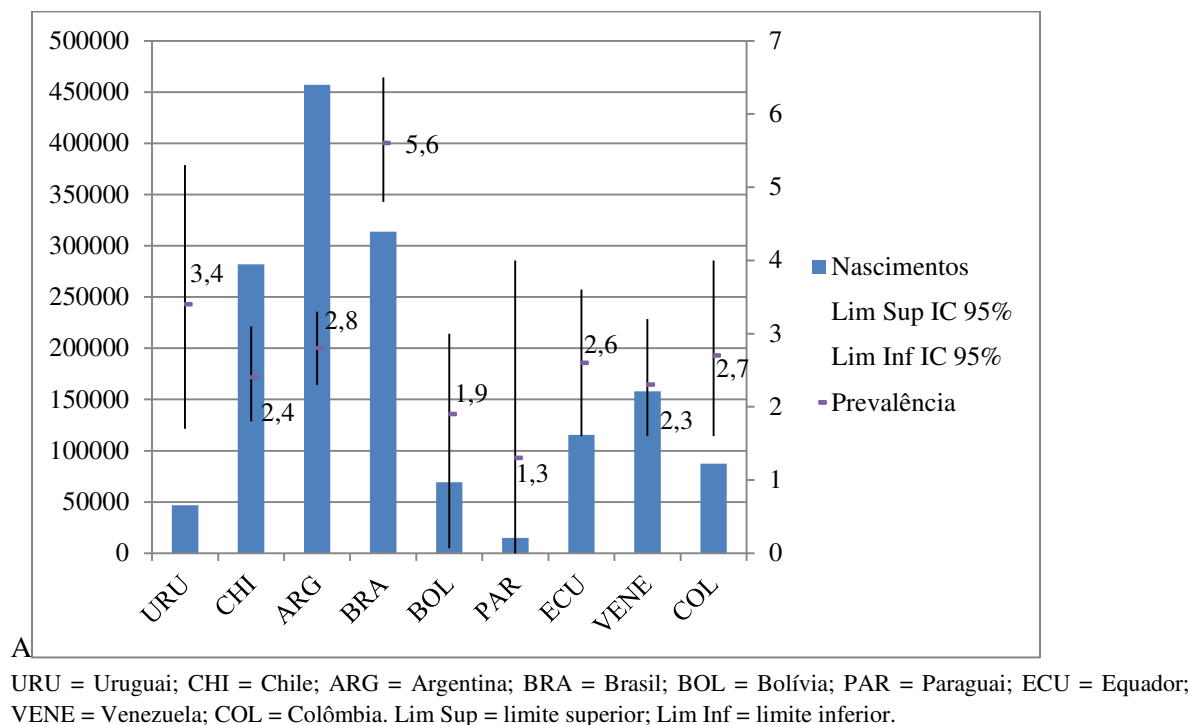


Fig. 2: Distribuição da prevalência das OCD por país (A) e por ano (B). As prevalências são apresentadas, em ambas as figuras, com o número de nascimentos observados e os intervalos de confiança (IC) 95% (valores correspondem às taxas por 10.000 nascimentos).

Tabela 4: Distribuição dos casos de OCD por país, incluindo o número de hospitais por país. Também são apresentados o número de casos esperados e observados e a prevalência das OCD ao nascimento. O número esperado de casos foi estimado com a distribuição de Poisson, considerando a prevalência geral de 3,2 casos/10.000 nascimentos, e um valor de $p = 0,05$.

País	Hospitais			Nascimentos Observados	Casos		Prevalência (n/10.000)	IC 95 %
	Com casos N	%	Total		Esperados	Observados		
Argentina	25	53	47	457.153	145	126	2,8	2,3 – 3,3
Bolívia	2	40	5	69.124	22	13	1,9	0,7 – 3,0
Brasil	16	59	27	313.741	99	175*	5,6	4,8 – 6,5
Chile	14	82	17	281.918	89	69**	2,4	1,8 – 3,1
Colômbia	7	64	11	87.447	28	24	2,7	1,6 – 4,0
Equador	10	83	12	115.404	37	30	2,6	1,6 – 3,6
Paraguai	2	100	2	14.984	5	2	1,3	0,0 – 4,0
Uruguai	4	57	7	46.751	15	16	3,4	1,7 – 5,3
Venezuela	4	100	4	157.973	50	37	2,3	1,6 – 3,2
Total	84	64	132	1.554.496	492	492	3,2	2,9 – 3,5

IC = intervalo de confiança

*P < 0,01

**P < 0,05

Tabela 5: Comparação dos 139 casos (NED1) quanto ao diagnóstico sugerido e o diagnóstico final.

Diagnósticos sugeridos	N	Concordância	Diagnósticos finais discordantes
Acondroplasia	17	16	• Hipocondrogênese
D. Tanatofórica	23	20	• Acondrogênese 2 • Schneckbecken • CCP tipo III
Hipocondroplasia	4	3	• Acondroplasia
OI (grupo)	55	53	• D. Epi-metafisária • D. Campomélia
Colágeno 2 (grupo)	6	2	• 2 casos no mesmo grupo* • D. Tanatofórica • D. Metatrópica
D. Campomélia	8	7	• OI III/IV
CCP (grupo)	10	9	• Acondrogênese 1B
CDP (CH)	4	4	
Acondrogênese 1/1 A	3	3	
D. Kifomélia	2	0	• CHH • OI IV
Opsismodisplasia	1	1	
3M	1	1	
Albright	1	1	
Fibrocondrogênese	1	0	• Hipocondrogênese
Schneckbecken	1	1	
Hipofosfatasia	1	1	
NOP	1	1	

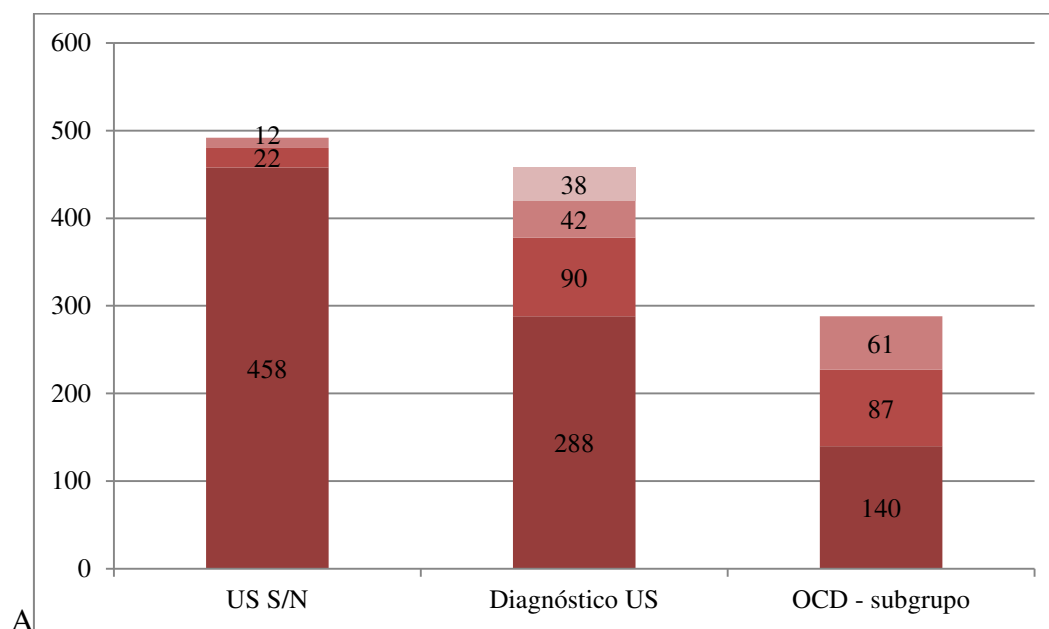
CCP = Costela curta-polidactilia, OI = Osteogênese Imperfeita; CDP (CH) = Condrodisplasia *punctata* (Conradi-Hunerman); CHH = *Cartilage-Hair Hypoplasia*; NOP = Nanismo Osteodisplástico Primordial.

* Um caso sugerido como Hipocondrogênese e classificado como Acondrogênese II e um caso sugerido como Acondrogênese II que foi classificado como Displasia espândilo-epifisária congênita.

Diagnóstico pré-natal

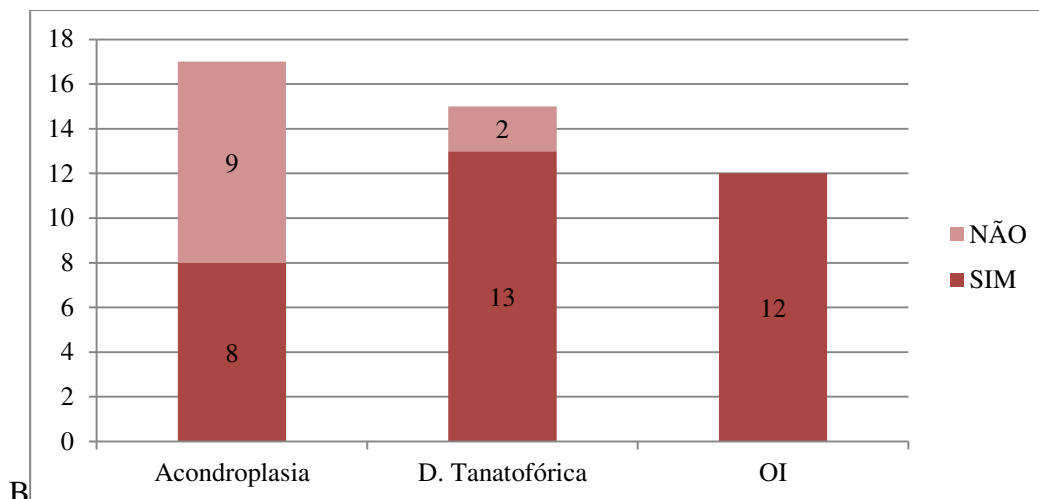
A maioria dos casos (458 ou 93%) realizou pelo menos um exame de US durante o pré-natal. Dentre estes, 63% (288) apresentavam pelo menos uma evidência de OCD no resultado descrito, embora em apenas 148 deles (51%) o diagnóstico genérico (61 – 21%) ou específico (87 – 30%) de uma OCD tenha sido proposto pelo radiologista (figura 3A).

Para os 50 casos dos NED 1 e 2 entre os 87 com sugestão de diagnóstico, esta hipótese foi comparada com o diagnóstico final estabelecido neste estudo – houve concordância em 36 (72%) e, para os tipos de OCD mais comuns, os maiores índices foram para DT (87%) e OI (100%). O diagnóstico proposto de Acondroplasia foi correto em apenas 47% (oito) dos 17 casos, sendo identificados dois casos de Hipocondroplasia, dois de DT, dois de Hipocondrogênese, um de D. Metatrópica, um de D. Campomélica e um caso de OCD não especificado (NED 2) (figura 3B, tabela 6).



De baixo para cima:

US S/N: Sim (458); não (22); não especificado (12). **Diagnóstico US:** OCD¹ (288); não especificado (90); anormal, não OCD (42); normal (38). **OCD - subgrupo:** não especificado² (140); um ou mais diagnósticos específicos (87); OCD não especificada (61). 1: casos sem um diagnóstico escrito de OCD porém com evidências de OCD no relato do US também foram incluídos neste grupo. 2: corresponde aos casos sem um diagnóstico escrito de OCD referidos acima.



No eixo (X): diagnóstico proposto no US.

Nas colunas (Y): proporção de diagnósticos concordantes (SIM) e discordantes (NÃO).

(Os números no interior das colunas indicam o número de casos em cada categoria.)

Fig. 3: A) Diagnóstico pré-natal – a primeira coluna indica a frequência de realização de US no pré-natal; a segunda indica a frequência dos diagnósticos realizados no US para os casos com pelo menos um exame realizado; a terceira indica os tipos de diagnósticos de OCD sugeridos para os casos com qualquer evidência de OCD nos resultados dos US. **B)** Comparação dos diagnósticos pré-natal (US) e pós-natal (RX) para os principais tipos de OCD dos NED 1 e 2 com um diagnóstico específico proposto no US.

Consanguinidade

Conforme já demonstrado, a taxa de consanguinidade geral foi maior nos casos quando avaliada toda a amostra (5,4% X 1,0%, $p < 0,001$). Analisados os países em separado, a consanguinidade foi maior nos casos, também, apenas na Argentina, no Brasil, na Colômbia e no Equador. Na população controle, por sua vez, as maiores taxas de consanguinidade foram observadas no Brasil e na Venezuela (tabela 7). Considerando apenas os casos do NED1, foram identificados sete casais consanguíneos entre os 28 casos de herança autossômica recessiva (25%) e seis entre os 93 casos de herança autossômica dominante (6,5%) ($p = 0,01$).

Tabela 6: Comparação entre os diagnósticos pré-natais (US - quando um diagnóstico específico foi proposto) e os diagnósticos finais de 50 casos NED 1 e 2.

Diagnóstico pré-natal (US) (N)	NED	Diagnóstico final (N)	% concordância
Acondroplasia (17)	1	Acondroplasia (6) Hipocondroplasia (2) D. Tanatofórica (2) Hipocondrogênese (1) D. Metatrópica (1) D. Campomélica (1)	47%
	2	Acondroplasia (2) Hipocondrogênese (1) OCD não especificada (1)	
D. Tanatofórica (15)	1	D. Tanatofórica (9) Opsismodisplasia (1)	87%
	2	D. Tanatofórica (4) OCD não especificada (1)	
OI, letal (4)	1	OI IIA (2) OI IIB/III (2)	100%
OI, não letal (3)	1	OI I (1) OI III (1) OI IV (1)	100%
OI não especificada (5)	2	OI (2) OI II (2) OI IV (1)	100%
OCD, letal (3)	1	OI IIA (1) Hipoplasia Cartilagem-cabelo (1)	66%
	2	D. Tanatofórica (1)	
OCD, não letal (2)	1	OI IV (1) D. Desbuquois ¹ (1)	50%
Acondrogênese (1)	1	D. platisspondílica letal (Torrance) (1)	0%
Total		36/50	72%

1 – Este foi um caso letal com hipoplasia pulmonar que evoluiu a óbito no primeiro dia de vida.

Tabela 7: Comparação das taxas de consanguinidade entre casos e controles de acordo com o país de nascimento.

Consanguinidade							
País	Casos			Controles			P ³
	Sim	Total (n) ¹	% ²	Sim	Total (n) ¹	% ²	
Argentina	3	125	2,4%	35	9.814	0,4%	0,01
Bolívia	0	13	0,0%	1	1.237	0,1%	0,99
Brasil	14	173	8,1%	209	16.372	1,3%	<0,001
Chile	1	66	1,5%	90	10.371	0,9%	0,44
Colômbia	2	24	8,3%	19	2.368	0,8%	0,02
Equador	3	23	13,0%	19	2.476	0,8%	0,001
Paraguai	0	2	0,0%	1	292	0,3%	0,99
Uruguai	1	16	6,3%	3	1.047	0,3%	0,06
Venezuela	2	36	5,6%	76	3.593	2,1%	0,18
Total	26	478	5,4%	453	47.570	1,0%	<0,001

1 – Inclui apenas os casos e controles com informação sobre consanguinidade.

2 – Porcentagem de casos e controles com consanguinidade parental.

3 – Teste exato de Fisher.

IV - DISCUSSÃO GERAL

O presente estudo, cujos casos de OCD são de um banco de dados de um programa de investigação de defeitos congênitos com base hospitalar e desenho tipo caso-controle, reúne casos de hospitais de nove países sul-americanos e mostra uma prevalência de 3,2 casos por 10.000 nascimentos. Esta prevalência parece mais verossímil que a correntemente aceita (2,0/10.000),^{4,5} baseada nos trabalhos publicados anteriormente (figura 4). A discussão sobre este comentário pode ser vista no trabalho submetido (capítulo 1). As variações regionais e temporais verificadas, entretanto, merecem alguns comentários aqui.

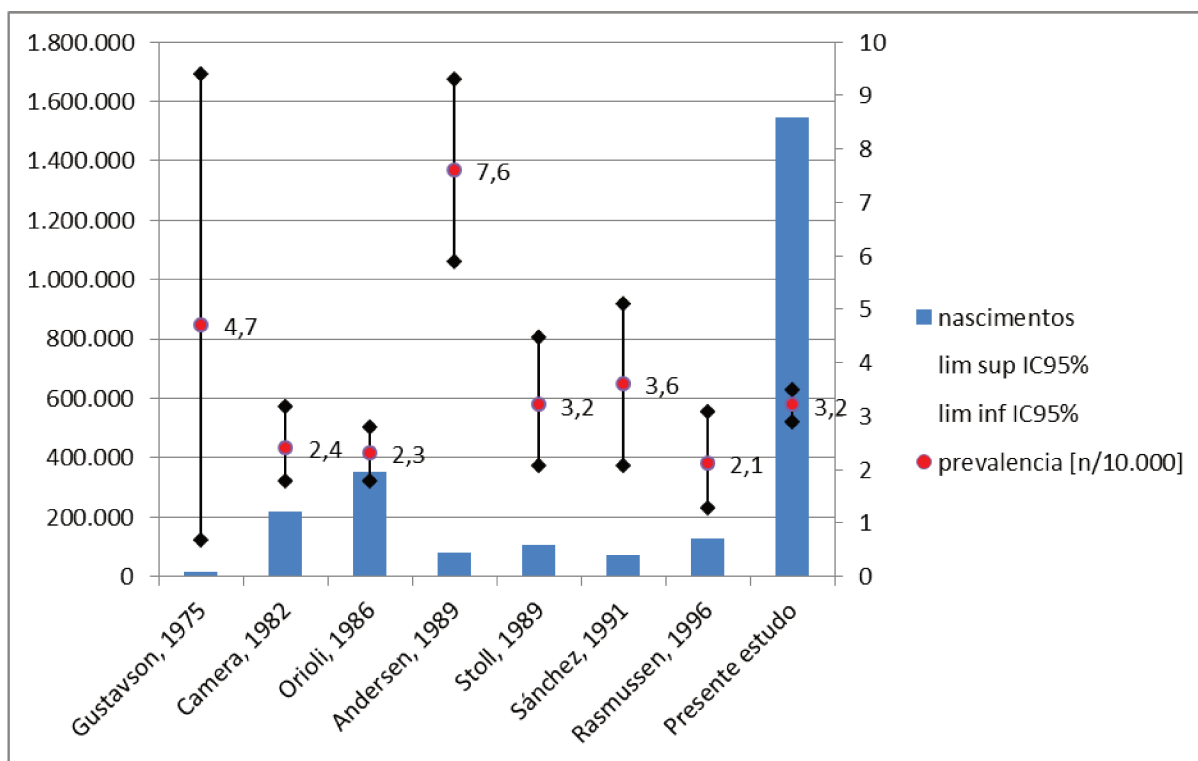


Figura 4: Comparação das prevalências gerais de OCD entre os estudos anteriores e o presente, com indicação do número de nascimentos observados e dos intervalos de confiança 95% das referidas prevalências. [Por ser um estudo com uma população muito peculiar, o trabalho de Al-Gazali (2003) não foi incluído na figura; do mesmo modo, por ser um estudo cujo desenho não tinha por objetivo estimar a prevalência das OCD, o trabalho de Källén (1993) foi igualmente excluído.] [Adaptação da figura 1.]

Sendo um programa de base hospitalar e caráter colaborativo, a população de hospitais participante do ECLAMC é, por definição, heterogênea, havendo uma tendência ao predomínio de hospitais terciários que derivam a maior parte dos casos de alta

complexidade e alto risco materno-fetal. O perfil desses hospitais parece indicar que eles são mais afeitos à participação em projetos de pesquisa voluntários com as características do ECLAMC.⁹ Assim sendo, há uma maior probabilidade de superestimativa da prevalência de defeitos congênitos ou outras doenças raras. Nesta amostra, isso pode ser percebido em alguns hospitais brasileiros, onde um número de casos observados significativamente maior que o esperado (com base no número de nascimentos ocorridos) levou à elevação da prevalência neste país em comparação aos demais (tabela 4, apêndice 2). O hospital A05, entre esses, merece destaque – é um hospital materno-infantil de alta complexidade, referência para alto risco fetal no Estado do Rio de Janeiro, que entrou no programa no último ano do estudo (2007). Neste período de um ano, registrou oito casos de OCD em 800 nascimentos, contribuindo significativamente para a maior prevalência observada em 2007 em relação aos anos anteriores.

Por outro lado, compuseram também a amostra alguns hospitais de baixa complexidade, em que se verificou um aparente sub-registro de casos de OCD, casos estes provavelmente derivados para os hospitais de maior complexidade referidos anteriormente. Em praticamente todos os países, portanto, houve pelo menos uma instituição com poucos ou nenhum caso registrado no período. Um exemplo claro desta ocorrência é a significativa baixa prevalência encontrada no Chile, certamente decorrente de um predomínio de hospitais desta natureza entre os participantes do ECLAMC (tabela 4, apêndice 2). A presença de ambas as situações, similarmente observadas, favorece a suposição de tendência a um equilíbrio geral na amostra, eliminando um viés isolado para um sub ou para um sobre-registro de casos de OCD pela inclusão de um perfil único de hospitais.

As flutuações regionais e temporais demonstradas, inclusive, considerando a natureza voluntária e colaborativa da participação dos hospitais no ECLAMC, podem e devem ser esperadas, visto que os hospitais têm autonomia e liberdade para deixarem o programa quando julgarem necessário.⁹ Somado a isso, o fato de as OCD representarem anomalias raras faz que flutuações nas prevalências sejam naturalmente esperadas, principalmente quando avaliadas pequenas amostras da população geral, conforme demonstrado na distribuição de Poisson.⁴⁶

O estudo de base populacional publicado por Stoll e colaboradores, em 1989,¹³ onde foi encontrada a mesma prevalência de 3,2/10.000, semelhante à observada no presente estudo, parece reforçar nossa hipótese de que este seja um valor mais verossímil. Após avaliar prospectivamente cerca de 100.000 nascimentos consecutivos, realizando busca ativa de casos de OCD em todos os hospitais e maternidades onde nasciam crianças ou se atendiam recém-nascidos na região de Strasbourg, na França, região esta que seria bastante representativa da população do país na época, os autores registraram 34 casos de OCD, incluídos nesta amostra os natimortos, interrupções voluntárias de gestações (IVG) e recém-nascidos vivos diagnosticados até o oitavo dia de vida. Apesar de ser uma população pequena, o fato de ela ser representativa do total do país, de o período de diagnóstico ser restrito aos oito primeiros dias de vida e de estarem inclusos também os casos de IVG torna a prevalência geral verificada bastante verossímil, embora os diagnósticos específicos possam ter distribuição peculiar (tendendo a uma menor variedade de OCD dos tipos mais raros), dado o tamanho reduzido da amostra. De fato, os três diagnósticos específicos mais frequentes foram os mesmos que os observados no presente estudo – houve diferença, apenas, para o quarto diagnóstico mais frequente que, no estudo de Stoll e cols., foi a Acondrogênese, na época classificada como um único tipo, o que dificulta a comparação com trabalhos mais recentes. Dentre os cerca de 150 tipos de OCD conhecidos na década de 1980,²³ porém, apenas 11 diagnósticos foram registrados entre os 14 casos que não pertenciam aos grupos mais comuns.

Um segundo aspecto a se observar, ainda relacionado à heterogeneidade da amostra de hospitais do ECLAMC, diz respeito à qualidade dos recursos disponíveis para diagnóstico pré e pós-natal dos casos de OCD. Em algumas localidades, há grande escassez de métodos e serviços de saúde para acompanhamento pré-natal de rotina, impedindo que muitos fetos sejam avaliados por ultra-sonografia durante a gestação. Do mesmo modo, algumas instituições não têm disponibilidade de radiografias a qualquer hora para a adequada propedêutica de fetos ou recém-nascidos com uma provável OCD. Em outros serviços, em contrapartida, há um acesso mais fácil a métodos diagnósticos de alta complexidade, semelhantes aos observados em países desenvolvidos, o que se exemplifica por alguns casos com diagnóstico molecular incluídos neste trabalho.

Como tentativa de minimizar esta grande diversidade de material de apoio para o diagnóstico específico das OCD incluídas no estudo, optou-se por criar a escala de níveis de evidência diagnóstica apresentada. Com isso, pôde-se evitar a eliminação de muitos casos por escassez de material (o que certamente resultaria em subestimativa da prevalência real) e manter, por outro lado, o rigor científico com relação aos diagnósticos estabelecidos. A opção pela inclusão de todos os casos se apóia no fato de que, conforme apresentado no processo de validação da amostra, os pediatras do ECLAMC sabem reconhecer um caso de OCD ao nascimento, com apenas 5,5% da amostra inicial classificada como “não OCD” - inclusos, entre estes, os casos de disostoses e malformações ósseas, grupos que freqüentemente se confundem com as OCD.

Certamente, por outro lado, em decorrência desta não exclusão dos casos sem documentação, é esperada a presença de alguns diagnósticos específicos incorretos na presente casuística – tal afirmação parece evidente ao se observarem dois casos de Acondroplasia com evolução letal no NED4. A tabela 5, onde são relacionados os diagnósticos sugeridos em contraposição aos diagnósticos finais, mostra retificação, de fato, em 16 dos 139 casos do NED1 que puderam ser comparados. Acredita-se, entretanto, que situações como esta sejam uma pequena minoria, visto que os casos do NED4 correspondem a apenas 17% do total. Dentre estes, inclusive, a grande maioria dos diagnósticos se concentra entre os grupos 1 e 25 (FGFR3 e OI, respectivamente), onde se verificam altas porcentagens de acerto nos diagnósticos sugeridos pelos pediatras, e no grupo dos diagnósticos genéricos de OCD (não especificados). Além disso, a taxa de 21% de casos sem diagnóstico específico é similar à observada em estudos epidemiológicos multicêntricos e/ou de base hospitalar anteriores.^{7,8,15}

Consideradas as dificuldades encontradas por muitos dos hospitais sul-americanos incluídos neste programa, já referidas e discutidas anteriormente, a alta frequência de diagnósticos realizados no período pré-natal (73%), semelhante à observada em países desenvolvidos com melhores condições econômicas e tecnológicas,⁸ pode ser classificada como bastante satisfatória. A avaliação dos diagnósticos específicos estabelecidos neste período, contudo, fica deveras prejudicada na presente casuística, visto que apenas 10% dos casos (50) possuíam um diagnóstico de OCD específico sugerido pelo

exame de US e foram classificados nos dois primeiros NED e, portanto, poderiam ter seus diagnósticos finais comparados com os anteriores de modo confiável. Visto que o diagnóstico pré-natal e descrição das anomalias detectadas neste período não são o objetivo principal do ECLAMC, a alta frequência de sub-registro dessa informação é esperada, o que fica claramente demonstrado por vários casos em que o diagnóstico era referido como pré-natal sem descrição de ultrassonografias ou, mesmo, qualquer informação sobre realização deste exame.

Os resultados observados nesta pequena amostra, contudo, reproduzem de certo modo os estudos anteriores, com elevadas porcentagens de acerto nos casos de Osteogênese Imperfeita e D. Tanatofórica.^{4,45} Os menores índices para Acondroplasia, entretanto, são bastante distintos de uma série de 47 casos descrita no ano de 2000 por Doray e cols.,⁴⁵ onde todos os 7 casos com este diagnóstico foram corretamente identificados no pré-natal – o tamanho reduzido da amostra, novamente, torna difíceis maiores conclusões. Uma hipótese é que, por ser uma OCD menos grave e, portanto, com sinais clínicos nem sempre evidentes nos dois primeiros trimestres de gestação, muitas vezes sendo visíveis apenas ossos longos (ou apenas fêmures) curtos no US morfológico, as chances de confusão no diagnóstico podem ser maiores para este grupo de OCD. Além disso, por ser uma das OCD mais comum e conhecida pelos profissionais de saúde de um modo geral, é possível que este nome tenha sido utilizado de forma equivocada como sinônimo de “OCD com membros curtos” em alguns casos.

As taxas elevadas de consanguinidade na população controle, com destaque para o Brasil e para a Venezuela, reproduzem os resultados já publicados (e discutidos) com o material do ECLAMC.⁹ A presença de uma proporção significativamente maior de casamentos consanguíneos entre as famílias dos casos de OCD, semelhante ao anteriormente descrito na população sul-americana estudada,⁷ vem ao encontro do que seria esperado, considerando-se que uma parcela significativa dessas doenças tem herança autossômica recessiva – como muito bem demonstrado pelo trabalho de Al-Gazali e cols., que encontraram uma prevalência de 9,5/10.000 para OCD nos Emirados Árabes Unidos em uma população com 50% de consanguinidade entre os controles e 72% nos casos.¹⁶

Os resultados apresentados pelo presente estudo confirmam a alta morbimortalidade das OCD como um todo, com 50% de casos letais e maior proporção de baixo peso e prematuridade, correspondendo este grupo a 0,03% dos nascimentos na população estudada. Ratificam a idade paterna elevada e a consanguinidade parental como fatores de risco e reforçam a necessidade de avaliação e documentação adequadas desses casos, tanto no pré-natal como após o nascimento, para um correto diagnóstico e melhor conhecimento da epidemiologia das OCD.

V – CONCLUSÕES GERAIS

1. A prevalência geral das OCD de manifestação perinatal apresentada por este estudo foi de 3,2/10.000, ratificada por uma população grande e heterogênea, oriunda de um programa de vigilância epidemiológica com qualidade comprovada na informação registrada e de países em que as interrupções legais das gestações não são permitidas.

2. Houve variação regional da prevalência das OCD, com taxa significativamente maior no Brasil em relação aos demais países estudados, assim como variação temporal, com elevação da prevalência no último ano do estudo (2007) em relação aos anteriores.

3. Para os tipos específicos de OCD, as frequências relativas observadas, assim como as prevalências gerais calculadas [Acondroplasia – 0,44 (0,33-0,55)/10.000, D. Tanatofórica – 0,47 (0,36-0,59)/10.000, e Osteogêneses Imperfeitas como um grupo – 0,74 (0,61-0,89)/10.000], foram semelhantes às descritas na literatura;

4. O presente estudo observou uma elevada frequência de diagnóstico pré-natal (73%), semelhante à relatada anteriormente em países desenvolvidos. No entanto, a falta de especificação nessa informação dificulta a comparação com outros estudos;

5. Foram observadas elevadas taxas de mortalidade precoce (cerca de 50% dos casos), semelhante às observadas pelos estudos anteriores, ratificando a alta morbimortalidade das OCD.

6. Ratificaram-se as elevadas taxas de consanguinidade entre os casos de OCD (5,4%) [e entre o subgrupo das OCD recessivas (25%), especificamente], bem como a elevação da idade paterna nas OCD de herança dominante ($32,8 \pm 7,0$ anos) [principalmente na displasia Tanatofórica ($34,7 \pm 6,3$ anos) e na Acondroplasia ($34,9 \pm 7,8$ anos)]. A dificuldade encontrada em relação à avaliação da idade paterna no grupo das OI parece estar relacionada à heterogeneidade genética neste tipo de OCD.

VI – REFERÊNCIAS

1. Spranger JW, Brill PW, Poznanski A. Bone dysplasias. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 2002.
2. Lachman RS. Taybi and Lachman's radiology of syndromes, metabolic disorders and skeletal dysplasias. 5th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2007.
3. Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. Am J Med Genet Part A 2011;155:943-68.
4. Krakow D, Alanay Y, Lauren P, Rimoin LP, et al. Evaluation of prenatal-onset osteochondrodysplasias by ultrasonography: a retrospective and prospective analysis. Am J Med Genet A 2008;146A:1917-24.
5. Unger S, Superti-Furga A, Rimoin DL. A diagnostic approach to skeletal dysplasias. In: Glorieux FH (org.). Pediatric bone. New York: Elsevier Science; 2003, pp 375-400.
6. Camera G, Mastroiacovo P. Birth prevalence of skeletal dysplasias in the Italian multicentric monitoring system for birth defects. Prog Clin Biol Res 1982;104:441-9.
7. Orioli IM, Castilla EE, Barbosa-Neto JG. The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias. J Med Genet 1986;23:328-32.
8. Rasmussen SA, Bieber BR, Benacerraf BR, Lachman RS, Rimoin DL, Holmes LB. Epidemiology of osteochondrodysplasias: changing trends due to advances in prenatal diagnosis. Am J Med Genet 1996;61:49-58.
9. Castilla EE, Orioli IM. ECLAMC: The Latin-American Collaborative Study of Congenital Malformations. Community Genet 2004;7:76-94.
10. Horton WA, Hall JG, Hecht JT. Achondroplasia. Lancet 2007;370(9582):162-72.

11. Kallen B, Knudsen LB, Mutchinick O, et al. Monitoring dominant germ cell mutations using skeletal dysplasias registered in malformation registries: an international feasibility study. *Int J Epidemiol* 1993;22:107-15.
12. Andersen Jr PE, Hauge M. Congenital generalized bone dysplasias: a clinical, radiological, and epidemiological survey. *J Med Genet* 1989;27:37-44.
13. Al-Gazali LI, Bakir M, Hamid Z, et al. Birth prevalence and pattern of osteochondrodysplasias in an inbred high risk population. *Birth Defects Res (Part A)* 2003;67:125-32.
14. Gustavson KH, Jorulf H. Different types of osteochondrodysplasia in a consecutive series of newborns. *Helv Pediat Acta* 1975;30:307-14.
15. Stoll C, Dott B, Roth MP, Alembik Y. Birth prevalence rates of skeletal dysplasias. *Clin Genet* 1989;35:88-92.
16. Sánchez O, Brito-Arreaza A, Alvarez-Arratia MC, Ramírez N. Prevalencia de displasias esqueléticas em recién nacidos en el Hospital Ruíz y Páez de Ciudad Bolívar. Venezuela. Período 1978-1990. *Invest Clin* 1991;32(2):67-76.
17. Kozma C. Dwarfs in ancient Egypt. *Am J Med Genet A* 2006;140:303-11.
18. Feldman N, Davenport ME. Osteo-chondrodystrophia deformans (Morquio Brailsford disease). *Arch Dis Child* 1951;26(128):279-88.
19. Superti-Furga A. Syndrome of the month: Achondrogenesis type 1B. *J Med Genet* 1996; 33:957-61.
20. Maroteaux P, Lamy M, Robert JM. Thanatophoric dwarfism. *Presse Med* 1967;75(49):2519-24.
21. McKusick VA, Scott CI. A nomenclature for constitutional disorders of bone. *J Bone Joint Surg Am* 1971;53(5):978-86.

22. [No authors listed] Special report: international nomenclature of constitutional diseases of bone. *Am J Roentgenol* 1978;131(2):352-4.
23. [No authors listed] International Nomenclature of Constitutional Diseases of Bone - revision, May, 1983. *Australas Radiol* 1986;30(2):163-7.
24. The International Working Group on Constitutional Diseases of Bone. International classification of osteochondrodysplasias. *Eur J Pediatr* 1992;151:407-15.
25. Lachman RS. International nomenclature and classification of the osteochondrodysplasias (1997). *Pediatr Radiol* 1998;28(10):737-44.
26. Hall CM. International nosology and classification of constitutional disorders of bone (2001). *Am J Med Genet* 2002;113(1):65-77.
27. Superti-Furga A, Unger S. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2006 revision. *Am J Med Genet A* 2007;143:1-18.
28. Spranger J. Pattern recognition in bone dysplasias. *Prog Clin Biol Res* 1985;200:315-42.
29. Mortier GR. The diagnosis of skeletal dysplasias: a multidisciplinary approach. *Eur J Radiol* 2001;40:161-7.
30. Piga AM, de la Paz MP. Classification of constitutional disorders of bone: a new perspective. *Reumatol Clin* 2011;7(2):83-4.
31. Superti-Furga A, Bonafé L, Rimoin DL. Molecular-pathogenetic classification of genetic disorders of the skeleton. *Am J Med Genet* 2001;106:282-93.
32. Lachman RS, Krakow D, Cohn DH, Rimoin DL. MED, COMP, multilayered and NEIN: an overview of multiple epiphyseal dysplasia. *Pediatr Radiol* 2005; 35:116-23.
33. Offiah AC, Hall CM. Radiological diagnosis of the constitutional disorders of bone. As easy as A, B, C? *Pediatr Radiol* 2003;153-61.

34. Unger S. A genetic approach to the diagnosis of skeletal dysplasia. *Clin Orthopaed and Rel Res* 2002;401:32-8.
35. Hunt NCA, Vujanic GM. Fibrochondrogenesis in a 17-week fetus: a case expanding the phenotype. *Am J Med Genet* 1998;75:326-9.
36. Karadimas C, Sifakis S, Valsamopoulos P, Makatsoris C, Velissariou V, Nasioulas G, Petersen MB, Koumantakis E, Hatzaki A. Prenatal diagnosis of hypochondroplasia: report of two cases. *Am J Med Genet A* 2006;140(9):998-1003.
37. Krakow D, Lachman RS, Rimoin DL. Guidelines for the prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasias. *Genet Med* 2009;11(2):127-33.
38. Nishimura G, Haga N, Kitoh H, et al. The Phenotypic Spectrum of COL2A1 Mutations. *Hum Mutat* 2005;26(1),36-43.
39. Rossi A, Superti-Furga A. Mutations in the Diastrophic Dysplasia Sulfate Transporter (DTDST) Gene (SLC26A2): 22 Novel Mutations, Mutation Review, Associated Skeletal Phenotypes, and Diagnostic Relevance. *Hum Mutat* 2001;17:159-71.
40. Filly RA, Golbus MS, Carey JC, Hall JG. Short-limbed dwarfism: ultrasonographic diagnosis by mensuration of fetal femoral length. *Radiology* 1981;138(3):653-6.
41. Kurtz AB, Needleman L, Wapner RJ, Hilpert P, Kuhlman K, Burns PN, et al. Usefulness of a short femur in the in utero detection of skeletal dysplasias. *Radiology* 1990;177(1):197-200.
42. Spirt BA, Oliphant M, Gottlieb RH, Gordon LP. Prenatal sonographic evaluation of short-limbed dwarfism: an algorithmic approach. *Radiographics* 1990;10(2):217-36.

43. Rahemtullah A, McGillivray B, Wilson RD. Suspected skeletal dysplasias: femur length to abdominal circumference ratio can be used in ultrasonographic prediction of fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:984-9.
44. Ruano R, Molho M, Roume J, Ville Y. Prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasias by combining two-dimensional and three-dimensional ultrasound and intrauterine three-dimensional helical computer tomography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:134-40.
45. Doray B, Favre R, Viville B, Langer B, Dreyfus M, Stoll C. Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias. A report of 47 cases. *Ann Genet* 2000;43:163-9.
46. Rohlf F J, Sokal RR. *Statistical Tables*. 3rd ed. San Francisco: Freeman, 1995.

VII – ANEXO

NOME=		E C L A M C	
RESIDÊNCIA=rua _____ bairro= _____		HOSPITAL _____ DIA _____ MÊS _____ ANO _____	
telefone= _____ Município= este outro= _____		Nº Pront. _____ Dr. _____	
Malformado Controle seguinte Controle não seguinte DE		PESO= _____ g GESTA _____	
MALFORMAÇÕES		PIG AIG GIG IDADE GESTAC _____ semanas	
		NASCIDO vivo morto aborto	
		SEXO masc femin intersexo	
		ALTA vivo morto sem alta Idade _____ dias	
		APRESEN cefal podal outra	
		PARTO espon vacuum forcp cesárea	
		GEMELAR não sim: _____	
		EVIDÊNCIAS IRMÃO GÊMEO NÃO MALFORMADO	
		Clínica ORDEM 1º 2º outra	
		Radiológica NASCIDO vivo morto ou AE	
		Cirúrgica ALTA vivo morto NE	
		Autópsia SEXO masc femi NE	
		US.Pré-natal APRES cefal podal outra	
		US.Pós-natal PARTO esp vac forc cesar	
		Ecocardio PESO= _____	
		Citogenet _____	
		IDADE DE DIAGNÓSTICO DEIXE EM BRANCO	
		PRÉ-NATAL NATAL (1º dia) 1 4 SR	
		PÓS-NATAL: _____ 2 A SM	
		Marcar: (Dias) (Meses) (Anos) 3 F SO	
CONSULTAS PRÉ-NATAIS Não Sim		ÚLTIMA MENSTRUÇÃO dia _____ mês _____ ano _____	
NÚMERO _____ De: _____ a: _____ semanas		PLACENTA: PESO _____ An: _____	
LUGAR Aqui Outro: _____		GRUPOS SANGÜÍNEOS CORDÃO Nº	
US Não Sim Data 1ª US ____/____/____ Nº total de US: _____		0+ 0- A+ A- B+ B- AB+ AB-	
OUTROS (Especificar): _____		RN cm.Compr. Vastos	
RESULTADOS: _____		Mãe Circulares Nós	
DEIXE EM BRANCO SF Não Sim			
ANTECEDENTES DA GRAVIDEZ		P R E TRIMESTRE	
NÃO SIM ESPECIFICAÇÕES		1 2 3	
IMUNIZAÇÕES			
SINAIS E SINTOMAS			
DOENÇAS AGUDAS			
DOENÇAS CRÔNICAS			
FATORES FÍSICOS			
MEDICAMENTOS			
Um por linha, Nome, via, dose, duração			
METRORRAGIA			
FUMA		Nº médio de cigarros diários	
BEBE		SE EMBRIAGOU nunca ocasional freqüentemente	
DROGA: cocaína, etc		ALCOLISMO SEVERO não sim	
SÃO TODOS FILHOS DO MESMO PAI?		SIM NÃO= Especifique com ▼ no quadro	
Gestação		DATA DE INÍCIO DE CONVIVÊNCIA	
Produto NV NM AE		dia/mês/ano ____/____/____	
Sexo M F I		CONCEBE FÁCIL SIM NÃO=	
Dia de nascimento		FEZ ESTUDOS FEZ TRATAMENTOS	
Mês de nascimento		ESCOLARIDADE OCUPAÇÃO	
Ano de nascimento		MÃE PAI MÃE PAI	
Idade Sobrenome		NÃO: Não lê Do lar	
Lugar de Nascimento		NÃO: Sim lê Desocupado	
Localidade Estado País Anos Anos		Prim.Incomp Ope.não qualif	
MÃE		Prim.Comp Ope.qualificado	
PAI		Secund.Inco Ope.independ	
MALFORMADOS NA FAMÍLIA SIM NÃO CONSANGUINIDADE PARENTAL SIM NÃO		Secund.Com Empregado	
		Univ.Incomp Patrão	
		Univ.Comp Prof./Execut	
		ATIVIDADE OCUPACIONAL DA MÃE	
		Trabalha fora? não sim: Especificar=	
		ANTEPASSADOS	
		Europeus latinos Turcos	
		Europ. não latinos Negros	
		Judeus Orientais	
		Nativos Outros *	

Figura 5: Cópia da Ficha utilizada pelo ECLAMC desde o ano de 2002 para coleta de dados referentes aos casos e controles incluídos em sua base de dados.

VIII – APÊNDICES

VIII.1 – APÊNDICE 1

Tabela 8: distribuição dos casos avaliados por hospital de origem, com separação por níveis de evidência diagnóstica para os casos válidos e indicação de quantos casos foram excluídos por hospital.

HOSPITAL	CASOS VÁLIDOS	NÍVEL DE EVIDÊNCIA DIAGNÓSTICA				CASOS EXCLUÍDOS	TOTAL DE CASOS
		1	2	3	4		
101	10		3	5	2		10
110	4		2	1	1	1	5
113	1	1					1
116	1			1		1	2
201	9		1	3	5		9
205	5				5		5
206	3	3					3
207	1			1			1
214	2	1			1		2
217	7	5	2			1	8
219	3	2			1		3
220	4	3			1		4
221	9	3	3	3		1	10
222	4		1	3			4
223	8			3	5		8
224	8		1	6	1	1	9
225	3	1		1	1	1	4
227	3				3		3
303	1		1				1
318	16	11	5			1	17
322	6	2		1	3		6
324	3	2		1			3
325	4	2			2		4
330	2	2					2
332	1	1					1
403	4	1	1	2			4
413	15	5	2	6	2		15
414	1	1					1
416	6	2	1		3	3	9
417	1	1					1
418	3	1			2	2	5
421	1	1					1
501	2		2				2
503	1			1			1
510	11	2	4	3	2	1	12
601	3	2		1			3
605	5	3	1	1		1	6
614	6		3	2	1		6
704	14	10	1	1	2	1	15
803	16	6	6	4			16
809	2		1		1	2	4
907	1	1					1
913	1		1				1
A04	6	2	1	1	2		6
A05	8	8					8
A07	12	7		2	3		12
A10	1			1			1

HOSPITAL	CASOS VÁLIDOS	NÍVEL DE EVIDÊNCIA DIAGNÓSTICA				CASOS EXCLUÍDOS	TOTAL DE CASOS
		1	2	3	4		
A25	18	11		5	2		18
A33	35	34	1			5	40
A39	52	30	14	7	1	2	54
A43	1			1		1	2
A47	1		1			2	3
A50	2		2				2
A51	15	2	4	4	5		15
A56	12	4		6	2	1	13
A57	1	1					1
A59	6	5		1		1	7
A60	1			1			1
A62	4		1	3			4
B01	10	5	3		2	1	11
B10	3	2	1			1	4
D01	1			1			1
D03	1			1			1
E01	3	1		1	1		3
E02	3				3		3
E03	6	1		4	1		6
E04	1		1				1
E05	0					1	1
E07	1	1				2	3
E08	7	3		2	2	1	8
E09	1	1					1
E10	3	2		1			3
E11	4	4				1	5
E12	1			1			1
F01	11	1	3	6	1	2	13
F02	12	8	1	2	1	3	15
F05	12	2	2	3	5		12
F07	2	1		1			2
G11	4			4		1	5
G12	4			3	1		4
G13	3			3		1	4
G16	1				1		1
G18	1			1			1
G19	10			4	6	1	11
G20	1			1			1
TOTAL	492	211	77	121	83	44	536

VIII.2 – APÊNDICE 2

Tabela 9: número de casos válidos e nascimentos observados (coluna do ano de 2003) por hospital, por ano; cálculo das prevalências (e respectivos intervalos de confiança 95%) por hospital, por país e por ano no período estudado. [O número de casos esperados por hospital foi calculado com base na prevalência geral observada (3,2 casos por 10.000 nascimentos) na população estudada; o período de participação de cada hospital no estudo está indicado pelos campos preenchidos nas colunas referentes aos anos do estudo.]

PAÍS	HOSP	HOSPITAIS/ANOS								CASOS		PREV/HOSP	IC 95%	PAÍS			
		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	ESP	OBS			NASC	OCD	PREV	IC 95%
URU	101				20.058					6	10	5,0	1,5 - 9,0	46.751	16	3,4	1,7 - 5,3
	110				18.449					6	4	2,2	0 - 4,9				
	112				261					0	0	0,0	0,0				
	113				837					0	1	11,9	0 - 47,8				
	114				3.165					1	0	0,0	0,0				
	115				1.503					0	0	0,0	0,0				
	116				2.478					1	1	4,0	0 - 16,1				
CHI	201				14.009					4	9	6,4	2,1 - 11,4	281.918	69	2,4	1,8 - 3,1
	205				9.033					3	5	5,5	0 - 12,2				
	206				1.404					0	3	21,4	0 - 57,0				
	207				6.537					2	1	1,5	0 - 6,1				
	211				6.521					2	0	0,0	0,0				
	214				2.862					1	2	7,0	0 - 21,0				
	217				32.553					10	7	2,2	0,3 - 4,3				
	218				2.476					1	0	0,0	0,0				
	219				18.577					6	3	1,6	0 - 4,3				
	220				27.566					8	4	1,5	0 - 3,3				
	221				38.919					12	9	2,3	0,8 - 4,1				
	222				15.864					5	4	2,5	0 - 5,7				
	223				34.105					10	8	2,3	0,6 - 4,4				
	224				22.729					7	8	3,5	0,9 - 6,6				
	225				27.819					8	3	1,1	0 - 2,9				
	226				3.499					1	0	0,0	0,0				
	227				17.445					5	3	1,7	0 - 4,6				
ARG	301				2.468					1	0	0,0	0,0	457.153	126	2,8	2,3 - 3,3
	303				3.188					1	1	3,1	0 - 12,5				
	318				40.134					12	16	4,0	2,0 - 6,2				
	322				25.722					8	6	2,3	0,4 - 4,7				
	324				3.733					1	3	8,0	0 - 21,4				
	325				4.307					1	4	9,3	0 - 20,9				
	326				5.468					2	0	0,0	0,0				
	330				5.728					2	2	3,5	0 - 10,5				

PAÍS	HOSP	HOSPITAIS/ANOS								CASOS		PREV/HOSP	IC 95%	PAÍS			
		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	ESP	OBS			NASC	OCD	PREV	IC 95%
ARG	332				10.851					3	1	0,9	0 - 3,7	457.153	126	2,8	2,3 - 3,3
	334				3.938					1	0	0,0	0,0				
	335				6.002					2	0	0,0	0,0				
	336				709					0	0	0,0	0,0				
	403				8.629					3	4	4,6	0 - 10,4				
	406				2.545					1	0	0,0	0,0				
	407				1.761					1	0	0,0	0,0				
	413				31.476					9	15	4,8	2,2 - 7,6				
	414				2.745					1	1	3,6	0 - 14,6				
	416				9.296					3	6	6,5	1,1 - 13,0				
	417				4.873					1	1	2,1	0 - 8,2				
	418				13.654					4	3	2,2	0 - 5,9				
	419				125					0	0	0,0	0,0				
	420				795					0	0	0,0	0,0				
	421				2.378					1	1	4,2	0 - 16,8				
	422				1.930					1	0	0,0	0,0				
	423				1.720					1	0	0,0	0,0				
	501				5.920					2	2	3,4	0 - 10,1				
	503				6.509					2	1	1,5	0 - 6,1				
	506				2.423					1	0	0,0	0,0				
	510				38.871					12	11	2,8	1,0 - 4,9				
	601				15.801					5	3	1,9	0 - 5,1				
	604				3.954					1	0	0,0	0,0				
	605				10.455					3	5	4,8	0 - 10,5				
	614				17.843					5	6	3,4	0,6 - 6,7				
	615				2.002					1	0	0,0	0,0				
	616				1.003					0	0	0,0	0,0				
	617				2.850					1	0	0,0	0,0				
	704				37.524					11	14	3,7	1,6 - 6,1				
	803				85.591					26	16	1,9	0,9 - 2,9				
	808				3.583					1	0	0,0	0,0				
	809				11.452					3	2	1,7	0 - 5,2				

ARG	810				6.867				2	0	0,0	0,0	457.153	126	2,8	2,3 - 3,3
	906				1.923				1	0	0,0	0,0				
	907				2.554				1	1	3,9	0 - 15,7				
	908				3.235				1	0	0,0	0,0				
	912				225				0	0	0,0	0,0				
	913				2.143				1	1	4,7	0 - 18,7				
	914				250				0	0	0,0	0,0				
BRA	A04				32.797				10	6	1,8	0,3 - 3,7	313.741	175	5,6	4,8 - 6,5
	A05				818				0	8	97,8	24,4 - 183,4				
	A07				5.429				2	12	22,1	9,2 - 36,8				
	A10				10.678				3	1	0,9	0 - 3,7				
	A19				8.537				3	0	0,0	0,0				
	A25				30.290				9	18	5,9	3,0 - 9,2				
	A28				818				0	0	0,0	0,0				
	A29				2.861				1	0	0,0	0,0				
	A33				23.420				7	35	14,9	10,0 - 20,5				
	A39				25.031				8	52	20,8	14,8 - 27,2				
	A43				22.881				7	1	0,4	0,0 - 1,7				
	A44				2.665				1	0	0,0	0,0				
	A45				1.006				0	0	0,0	0,0				
	A47				14.203				4	1	0,7	0,0 - 2,8				
	A49				4.887				1	0	0,0	0,0				
	A50				12.094				4	2	1,7	0 - 5,0				
	A51				45.727				14	15	3,3	1,5 - 5,2				
	A52				982				0	0	0,0	0,0				
	A53				1.162				0	0	0,0	0,0				
	A54				139				0	0	0,0	0,0				
	A55				469				0	0	0,0	0,0				
	A56				45.572				14	12	2,6	1,1 - 4,4				
	A57				969				0	1	10,3	0 - 41,3				
	A58				408				0	0	0,0	0,0				
	A59				5.562				2	6	10,8	1,8 - 21,6				
	A60				8.187				2	1	1,2	0 - 4,9				
	A62				6.149				2	4	6,5	0 - 14,6				

PAÍS	HOSP	HOSPITAIS/ANOS								CASOS		PREV/HOSP	IC 95%	PAÍS			
		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	ESP	OBS			NASC	OCD	PREV	IC 95%
BOL	B01				32.167					10	10	3,1	0,9 - 5,6	69.124	13	1,9	0,7 - 3,0
	B07				15.144					5	0	0,0	0,0				
	B08				1.452					0	0	0,0	0,0				
	B09				402					0	0	0,0	0,0				
	B10				19.959					6	3	1,5	0 - 4,0				
PAR	D01				6.555					2	1	1,5	0 - 6,1	14.984	2	1,3	0,0 - 4,0
	D03				8.429					3	1	1,2	0 - 4,7				
ECU	E01				20.627					6	3	1,5	0 - 3,9	115.404	30	2,6	1,6 - 3,6
	E02				10.482					3	3	2,9	0 - 7,6				
	E03				7.877					2	6	7,6	1,3 - 15,2				
	E04				9.078					3	1	1,1	0 - 4,4				
	E05				3.020					1	0	0,0	0,0				
	E06				847					0	0	0,0	0,0				
	E07				1.322					0	1	7,6	0 - 30,3				
	E08				13.821					4	7	5,1	0,7 - 10,1				
	E09				12.395					4	1	0,8	0 - 3,2				
	E10				18.626					6	3	1,6	0 - 4,3				
	E11				8.954					3	4	4,5	0 - 10,1				
	E12				8.355					3	1	1,2	0 - 4,8				
VEN	F01				72.523					22	11	1,5	0,6 - 2,6	157.973	37	2,3	1,6 - 3,2
	F02				33.461					10	12	3,6	1,5 - 6,0				
	F05				37.816					11	12	3,2	1,3 - 5,3				
	F07				14.173					4	2	1,4	0 - 4,2				
COL	G11				18.119					5	4	2,2	0 - 5,0	87.447	24	2,7	1,6 - 4,0
	G12				11.585					3	4	3,5	0 - 7,8				
	G13				5.771					2	3	5,2	0 - 13,9				
	G14				1.652					0	0	0,0	0,0				
	G15				3.085					1	0	0,0	0,0				
	G16				9.113					3	1	1,1	0 - 4,4				
	G17				4.085					1	0	0,0	0,0				
	G18				1.234					0	1	8,1	0 - 32,4				
	G19				26.395					8	10	3,8	1,1 - 6,8				

COL	G20				5.677					2	1	1,8	0 - 7,0	87.447	24	2,7	1,6 - 4,0
	G21				731					0	0	0,0	0,0				
TOTAL HOSP		66	76	84	86	89	85	62	54								
TOTAL CASOS		65	64	70	63	59	61	45	65		492	492					
TOTAL NASC		187.851	206.750	217.758	209.877	219.274	204.056	164.015	134.915			1.544.496					
PREV/ANO		3,5	3,1	3,2	3,0	2,7	3,0	2,7	4,8			3,2					
IC 95%		2,6-4,4	2,3-3,9	2,4-4,0	2,2-3,8	2,0-3,5	2,2-3,8	1,9-3,7	3,6-6,1			2,9 - 3,5					

Os campos preenchidos nas colunas referentes aos anos correspondem aos anos em que o hospital participou do ECLAMC, durante o período do estudo. Os valores na coluna do ano de 2003 correspondem ao número de nascimentos observado no hospital no período do estudo. Em negrito, na coluna de prevalência por hospital, realçados os valores maiores que a média observada na amostra total. HOSP = hospital; PREV = prevalência; NASC = nascimentos; OCD = osteocondrodisplasias (casos de); ESP = número de casos esperado; OBS = número de casos observado; IC 95% = intervalo de confiança 95%; URU = Uruguai; CHI = Chile; ARG = Argentina; BRA = Brasil; PAR = Paraguai; ECU = Equador; VEN = Venezuela; COL = Colômbia.

VIII.3 – APÊNDICE 3

Tabela 10: principais diagnósticos realizados no estudo, organizados de acordo com os grupos diagnósticos da última nosologia (2010). Os últimos grupos correspondem aos casos sem classificação possível dentro dos grupos nosológicos existentes. A coluna com números em colchetes corresponde aos casos letais. A coluna de porcentagem indica a frequência do diagnóstico no nível de evidência diagnóstica correspondente. Após os níveis de evidência, a herança, genes responsáveis pela doença e o número da doença no OMIM, quando identificados. (Esta tabela consiste em uma expansão da tabela 1 do artigo submetido, mais completa e com melhor detalhamento dos diagnósticos específicos realizados).

GRUPOS DIAGNÓSTICOS	NED 1		NED 2		NED 3		NED 4		TOTAL		HERANÇA	GENE	OMIM
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%			
Grupo 1													
Acondroplasia	*23	10,9	12 [1]	15,6	17	14,0	16 [2]	19,3	68 [3]	13,8	AD	FGFR3	100800
Hipocondroplasia	3	1,4	1	1,3	2	2,6	1	1,2	7	1,4	AD	FGFR3	146000
D. Tanatofórica I	32 [32]	15,2	11 [11]	14,3	16 [16]	13,2	11 [9]	13,3	70 [68]	14,2	AD	FGFR3	187600
D. Tanatofórica II	3 [3]	1,4							3 [3]	0,6	AD	FGFR3	187601
Acondroplasia/Hipocondroplasia	1	0,5							1	0,2	AD	FGFR3	
D. Tanatofórica/SADDAN					1	0,8			1	0,2	AD	FGFR3	187600
D. Tanatofórica?							1 [1]	1,2	1 [1]	0,2	AD	FGFR3	
D. grupo FGFR3			1 [1]	1,3	1	0,8	1	1,2	3 [1]	0,6	AD	FGFR3	
Grupo 2													
Acondrogênese II	3 [3]	1,4	2 [2]	2,6			1 [1]	1,2	6 [6]	1,2	AD	COL2A1	200610
Hipocondrogênese	6 [6]	2,8	1 [1]	1,3					7 [7]	1,4	AD	COL2A1	200610
DEEC	2 [1]	0,9							2 [1]	0,4	AD	COL2A1	183900
DEEM tipo Strudwick	1	0,5							1	0,2	AD	COL2A1	184250
D platispondílica tipo Torrance	1 [1]	0,5							1 [1]	0,2	AD	COL2A1	151210
Acondrogênese II/Hipocondrogênese	1 [1]	0,5							1 [1]	0,2	AD	COL2A1	
S. Stickler?							1	1,2	1	0,2	AD		108300
D. grupo colágeno 2					1	0,8			1	0,2	AD	COL2A1	
Grupo 4													
Acondrogênese IB	2 [2]	0,9							2 [2]	0,4	AR	DTDST	600972
D. Diastrófica					1	0,8	1	1,2	2	0,4	AR	DTDST	222600
Grupo 7													
Atelosteogênese III			1 [1]	1,3					1 [1]	0,2	AD	FLNB	108721
Síndrome de Larsen	2	0,9							2	0,4	AD	FLNB	150250
Grupo 8													
D. Metatrópica	1	0,5							1	0,2	AD	TRPV4	156530
Grupo 9													
Costela curta-polidactilia (CCP) – tipo Majewski	3 [3]	1,4							3 [3]	0,6	AR	NEK1	263520
CCP – tipo Verma-Naumoff	*2 [2]	0,9							2 [2]	0,4	AR	IFT80; DYNC2H1	263510
CCP – tipo Beemer	1 [1]	0,5							1 [1]	0,2	AR		269860

[illegible]

131	Grupo 21 Condrodisplasia punctata (CDP) - Conradi-Hünemann CDP - rizomélica	4 [2] 1,9	1 1,3	1 [1] 0,8		4 [2] 0,8	LXD	EBP	302960
	CDP		2 [1] 2,6	1 0,8		3 [1] 0,6	AR	PEX7; DHPAT; AGPS	215100; 222765; 600121
	Grupo 22 Doença de Caffey	1 [1] 0,5				1 [1] 0,2	AR		114000
	Grupo 23 Osteopetrose			1 0,8		1 0,2			
	Grupo 25 OI I		2 2,6			2 0,4	AD	COL1A1; COL1A2	
	OI II	42 [33] 20,0	9 [7] 11,7	2 [2] 1,7	2 [2] 2,4	55 [44] 11,1	AD, AR	COL1A1; COL1A2; CRTAP; LEPRE1; PIIB	
	OI III	*13 [2] 6,2	1 1,3			14 [2] 2,8	AD, AR	COL1A1; COL1A2; CRTAP; LEPRE1; PIIB; FKNP10; SERPINH1	
	OI III/IV	5 [2] 2,4				5 [2] 1,0	AD, AR		
	OI IV	*6 2,8			1 1,2	7 1,4	AD, AR	COL1A1; COL1A2; CRTAP; FKBP10; SP7	
	OI	5 [1] 2,4	9 [2] 11,7	7 [4] 5,8	11 [3] 13,3	32 [10] 6,5			
	Grupo 26 Hipofosfatasia, grave, pré-natal	1 [1] 0,5				1 [1] 0,2	AR	ALPL	241500

GRUPOS DIAGNÓSTICOS	NED 1		NED 2		NED 3		NED 4		TOTAL		HERANÇA	GENE	OMIM
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%			
Grupo 32													
D. Cleidocraniana	1	0,5	1	1,3	1	0,8			3	0,6	AD	RUNX2	119600
Grupo 37													
Osteodistrofia de Albright	1	[1] 0,5							1	[1] 0,2	AD	GNAS1	103580
Braquidactilia					1	0,8			1	0,2			
Casos não classificados													
Diagnóstico Anatômico													
D. Epifisária							1	1,2	1	0,2			
D. Metafisária?	1	0,5							1	0,2			
D. espôndilometafisária?					1	0,8			1	0,2			
D. Epimetafisária	1	0,5							1	0,2			
D. Epimetafisária?			1	1,3					1	0,2			
Dois ou mais grupos													
D. letal com platispondilia (gr. 1, 2 ou 12)			2	[1] 2,6					2	[1] 0,4			
Acondrogênese (gr. 2, 4 ou 12)					1	[1] 0,8	2	[2] 2,4	3	[3] 0,6			
Acondrogênese I (gr. 4 ou 12)							1	[1] 1,2	1	[1] 0,2			
Casos Indefinidos													
OCD	2	0,9	9	[2] 11,7	37	[22] 30,6	22	[11] 26,5	70	[35] 14,2			
OCD familiar					3	2,5	1	1,2	4	0,8			
OCD letal					4	[4] 3,3	1	[1] 1,2	5	[5] 1,0			
OCD?	5	2,4	3	3,9	13	[2] 10,7	5	[1] 6,0	26	[3] 5,3			
OCD familiar?					1	0,8			1	0,2			
Baixa estatura familiar							1	1,2	1	0,2			
TOTAL	211	[120] 100	77	[34] 100	121	[56] 100	83	[34] 100	492	[244] 100			

1 – Incluída neste grupo por causa de sua confirmação como uma forma letal precoce de Hipoplasia Cartilagem-cabelo, apesar de ter sido previamente descrita como forma variante de Glasgow da D. Tanatofórica.

2 – Incluída neste grupo porque, apesar de este tipo de OCD não aparecer como forma isolada na versão mais recente da nosologia, é uma OCD com ossos finos como característica principal.

* Casos com confirmação molecular (exame de DNA): 2 acondroplasias (FGFR3), 1 CCP Verma-Naumoff (IFT80), 2 D. Desbuquois (CANT1), 1 Osteogenesis imperfecta IV (colágeno 1A1). Um caso de Osteogenesis imperfecta III foi estudado e não foi encontrada mutação do COL1A1.

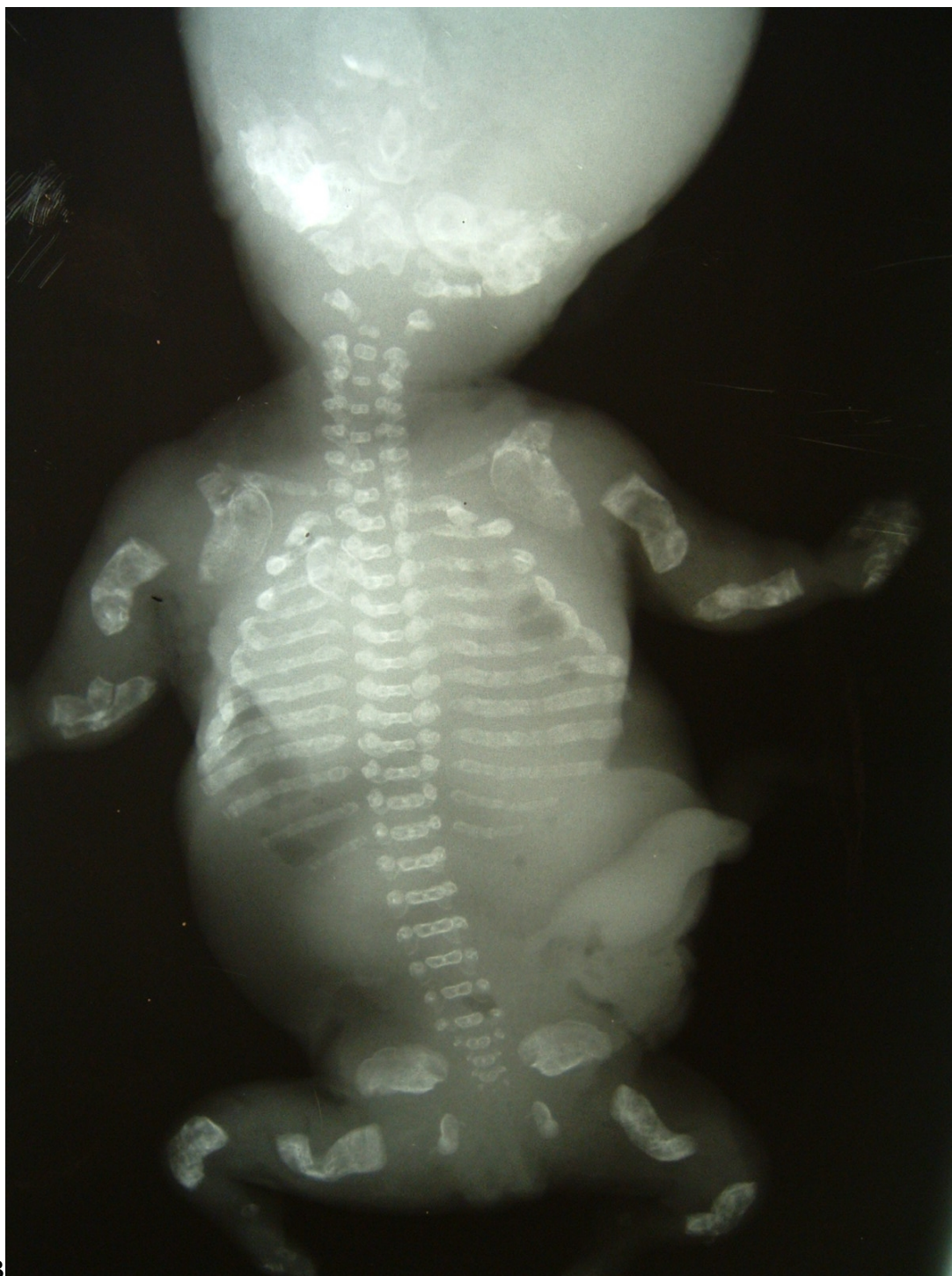
** Um caso de D. Schneckenbecken (SBD) foi publicado previamente e, apesar de não apresentar a mutação no gene SLC35D1 causador da doença, o diagnóstico clínico e radiológico de SBD foi mantido pelos autores como um fenótipo atenuado

VIII.4 – APÊNDICE 4

Ilustrações (radiografias) de alguns casos classificados no NED1 (Figura 6) e quadro contendo exemplos de descrições classificadas como NED2, NED3 e NED4 (quadro 3).



A



B

Figura 6: A) Displasia tanatofórica tipo I – notem-se os ossos longos e costelas muito curtos com formato femoral típico (“gancho de telefone”), irregularidade metafisária e hipoplasia pulmonar, além de acentuada platispondilia, íliacos hipoplásicos, tuberosidade isquiática proeminente e braquidactilia. B) Osteogênese Imperfeita tipo II – osteoporose grave com ossos longos, costelas, vértebras e bacia pouco ossificados e/ou deformados em consequência de diversas fraturas intrauterinas. Ossificação praticamente ausente da calota craniana.

Quadro 3: Exemplos das descrições e/ou informações disponíveis para os casos classificados nos NED 2 a 4.

NED	Descrição clínica	Descrição radiológica	Diagnóstico
2	Acondroplasia; PC 40 cm, estatura 55 cm, SI 21 cm, CC 35 cm; cabeça grande com protrusão frontal, desproporção do SS com o SI, membros relativamente curtos.	Encurtamento dos ossos longos rizomélico	Hipocondroplasia
2	Estatura pequena 41 cm. Cabeça com PC normal 34 cm, á palpação ossos amolecidos com sensação de bola de pingue-pongue. Escleróticas azuladas. Tórax, abdome e membros sup. normais. MMII encurtados a predomínio proximal, coxas arqueadas e dolorosas à palpação. Pé equino-varo bilateral. Diagnóstico: OI, tipo IA?	Fraturas em ambos os fêmures (várias). Cavalgamento dos segmentos fraturados produzindo marcado encurtamento e arqueamento em ambas as coxas. No crânio, má ossificação da calota com aspecto algodonofo. Tórax e MMSS sem maiores alterações.	OI IIB/III
2	Encurtamento rizomélico de extremidades. Mãos e pés pequenos. Braquidactilia. Sutura metópica aberta. Nariz plano.	Encurtamento rizomélico. Calcificação puntiforme na epífise femoral bilateral.	Condrodisplasia Punctata
2	Macrocefalia com bossa frontal, tórax estreito com abdome globoso, extremidades estendidas e separadas do corpo, muito curtas, arqueadas, com pregas cutâneas redundantes em braços e pernas, posição de rã. ACONDROPLASIA- DISPLASIA TANATOFORICA. Estatura 40 cm; PC 38 cm; PT 29 cm; PA 30 cm; SI 12 cm.	Tórax: costelas curtas, ossos da coluna cervical com altura diminuída e aumento de seus espaços. Ossos longos curtos (micromélicos), largos e encurvados como gancho de telefone.	Displasia Tanatofórica
3	OCD. Estatura 38 cm; PC 37 cm; PT 25 cm; PA 24 cm.		OCD
3	Membros curtos a predomínio proximal, mão em tridente, macrocefalia relativa, raiz nasal deprimida, dorso curto. Acondroplasia.		Acondroplasia
3	Estatura 43 cm; PC 33,5 cm. Coxas curtas, encurvadas e com pregas. Mãe 1,39 m; Pai 1,45 m; Avó paterna 1,37 m. O pai e seu irmão com prótese de quadril direito aparentemente por artrose. Também o bisavô, pai da avó paterna, 4 irmãos e uma irmã da avó com problemas de quadril.		OCD familiar
4	OCD. MMSS e MMII curtos		OCD
4	<i>Osteogenesis imperfecta</i>		OI
4	Displasia Campomélica		D. Campomélica
4	Encurtamento dos ossos longos sugerindo displasia tanatofórica		D. Tanatofórica

NED = nível de evidência diagnóstica, PC = perímetro cefálico, CC = crânio-caudal, SS = segmento superior, SI = segmento inferior, OI = *Osteogenesis Imperfecta*, PT = perímetro torácico, PA = perímetro abdominal, OCD = osteocondrodisplasia, MMSS = membros superiores, MMII = membros inferiores.