



Opsimodisplasia: relato de um caso raro de displasia esquelética com abordagem clínica e diagnóstica

Opsimodysplasia: report of a rare case of skeletal dysplasia with clinical and diagnostic approach

Opsimodisplasia: reporte de un caso raro de displasia esquelética con abordaje clínico y diagnóstico

Mikaellen Candido Mendonça¹, Juliana Gomes Stival¹, Ryan Júnior Bastos Almeida¹, Lis Ribeiro Souza¹, Angélica Lima Brandão Simões¹.

RESUMO

Objetivo: Relatar um caso raro de opsimodisplasia (OPS), no intuito de melhorar o entendimento das manifestações dessa condição e discutir as opções de manejo clínico disponíveis, dado o prognóstico reservado que geralmente acompanha a doença. **Detalhamento do caso:** Caso de uma paciente de 5 anos que apresenta baixa estatura, crescimento ósseo atrasado e anomalias esqueléticas desde o nascimento. Os sintomas principais incluem encurtamento dos membros, macrocefalia e deformidades nos membros e tórax. O diagnóstico de OPS foi confirmado por análise clínica e exame molecular, que identificou variantes no gene *INPPL1*. Desde o nascimento, a paciente é acompanhada por uma equipe multidisciplinar. Realizou cirurgia corretiva para genu varo aos 4 anos e 10 meses. O diagnóstico definitivo foi obtido em 2019 por meio de exame de exoma, que revelou variantes patogênicas. Apesar de intervenções de suporte, o quadro permanece sem tratamento curativo disponível. **Considerações finais:** A opsimodisplasia representa um desafio diagnóstico e terapêutico, exigindo um acompanhamento contínuo para controle de sintomas e melhora da qualidade de vida. A presença de uma equipe multidisciplinar é essencial para o manejo dessa condição complexa e permanente.

Palavras-chave: Opsimodisplasia, Displasia, Desenvolvimento.

ABSTRACT

Objective: To report a rare case of opsimodysplasia (OPS), aiming to improve the understanding of this condition's manifestations and discuss the available clinical management options, given the generally poor prognosis that often accompanies the disease. **Case details:** A case of a 5-year-old patient presenting with short stature, delayed bone growth, and skeletal abnormalities since birth. The main symptoms include limb shortening, macrocephaly, and deformities in the limbs and thorax. The diagnosis of OPS was confirmed through clinical evaluation and molecular testing, which identified variants in the *INPPL1* gene. Since birth, the patient has been monitored by a multidisciplinary team. Corrective surgery for genu varum was performed at

¹ Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA, Anápolis - GO.

4 years and 10 months of age. The definitive diagnosis was obtained in 2019 through exome sequencing, which revealed pathogenic variants. Despite supportive interventions, no curative treatment is currently available. **Final considerations:** Opsismodysplasia poses both diagnostic and therapeutic challenges, requiring continuous follow-up to manage symptoms and improve quality of life. A multidisciplinary team is essential for the management of this complex and lifelong condition.

Keywords: Opsismodysplasia, Dysplasia, Development.

RESUMEN

Objetivo: Relatar un caso raro de opsismodisplasia (OPS), con el propósito de mejorar la comprensión de las manifestaciones de esta condición y discutir las opciones de manejo clínico disponibles, dado el pronóstico reservado que generalmente acompaña a la enfermedad. **Descripción del caso:** Caso de una paciente de 5 años que presenta baja estatura, retraso en el crecimiento óseo y anomalías esqueléticas desde el nacimiento. Los síntomas principales incluyen acortamiento de las extremidades, macrocefalia y deformidades en las extremidades y el tórax. El diagnóstico de OPS fue confirmado mediante análisis clínico y examen molecular, que identificó variantes en el gen INPPL1. Desde el nacimiento, la paciente es atendida por un equipo multidisciplinario. Se sometió a cirugía correctiva para genu varo a los 4 años y 10 meses. El diagnóstico definitivo se obtuvo en 2019 a través de un examen de exoma, que reveló variantes patogénicas. A pesar de las intervenciones de soporte, el cuadro clínico permanece sin tratamiento curativo disponible. **Consideraciones finales:** La opsismodisplasia representa un desafío diagnóstico y terapéutico, requiriendo un seguimiento continuo para el control de los síntomas y la mejora de la calidad de vida. La presencia de un equipo multidisciplinario es esencial para el manejo de esta condición compleja y permanente.

Palabras clave: Opsimodisplasia, Displasia, Desarrollo.

INTRODUÇÃO

As displasias esqueléticas são um conjunto de distúrbios genéticos heterogêneos que afetam o crescimento e desenvolvimento do esqueleto, que resultam em anomalias no tamanho, forma e densidade dos ossos. Essas condições podem variar de níveis e muitas vezes resultam em estatura baixa, deformidades ósseas e, em alguns casos, problemas funcionais que afetam a mobilidade e a qualidade de vida. Alguns dos tipos mais conhecidos incluem a acondroplasia, a osteogênese imperfeita e a displasia tanatofórica, além desses, há tipos mais raros como é o caso de opsimodisplasia (OPS). O diagnóstico e manejo dessas condições são complexos, exigindo uma abordagem multidisciplinar (COUTO MT, et al., 2019).

A OPS é uma displasia esquelética rara que deriva do grego opsimos (tardio), significa uma maturação atrasada, caracterizada por um retardo severo no crescimento ósseo e várias anomalias esqueléticas. Desde sua primeira descrição, 25 casos foram relatados na literatura médica, uma ocorrência estimada de 1 caso a cada milhão de nascimentos, o que torna difícil sua compreensão e cuidados clínicos (MAROUTEX P, et al., 1984).

Os sinais clínicos de OPS incluem membros curtos, braquidactilia (ossos longos curtos), costelas hipoplásicas, tórax pequeno, macrocefalia relativa, mãos e pés relativamente grandes em relação ao corpo, e alterações faciais como fronte proeminente e nariz curto. A ossificação retardada, especialmente nas vértebras e na pelve, é a característica mais marcante da condição, resultando em um desenvolvimento estrutural comprometido e dificuldades motoras (RAMOS FJ, et al., 2006).

O diagnóstico precoce dessa síndrome é desafiador devido à sua semelhança com outras displasias esqueléticas, o que pode levar a erros diagnósticos e atrasos no tratamento. Embora sua etiologia ainda seja incerta, acredita-se que tenha um padrão de herança autossômico recessivo, e suas manifestações podem variar de moderadas a severas, ao levar a restrições significativas no desenvolvimento motor (BEEMER FA e KOZLOWSKI KS, 2019). Atualmente, o manejo é predominantemente de suporte, com foco na melhoria da qualidade de vida e na prevenção de complicações, uma vez que não existem tratamentos terapêuticos específicos para a doença (IRIART JAB, et al., 2019; PIRES P e TELLES J, 2015).

Diante disso, esse estudo teve como objetivo relatar um caso raro de OPS, no intuito de melhorar o entendimento das manifestações dessa condição e discutir as opções de manejo clínico disponíveis, dado o prognóstico reservado que geralmente acompanha a doença.

Este estudo de caso foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), (Parecer 7.228.038 e CAAE 84707224.6.0000.5076). A realização do estudo contou com a anuência da responsável pela paciente, que assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), bem como o Termo de Autorização de Uso de Imagem.

DETALHAMENTO DO CASO

Neste relato, descrevemos o caso de OPS em uma criança de 5 anos do sexo feminino, em investigação de síndrome genética desde o nascimento, com diagnóstico confirmado por quadro clínico e exame molecular em 2019, atualmente acompanhada por equipe multidisciplinar. Filha de casal jovem à concepção, saudável, não consanguíneo, e possui um meio-irmão materno de 18 anos, também saudável. Não há dados relevantes na história familiar. Gestação planejada. Mãe da paciente refere que teve polidrâmnio e hipotireoidismo gestacional, nega o uso de teratógenos. Na Ultrassonografia morfológica foi diagnosticado hidrocefalia.

Parto cesariano, IG:38 semanas e 2 dias, P: 3.235g, C:50cm, PC:37cm, Apgar 7/9. Refere que ficou em observação com O₂ por 2 dias. Teve alta com 5 dias de vida. Desenvolvimento Neuropsicomotor mais lento, com os seguintes achados: sustento cefálico com 4 meses, sentou com 9 meses, andou com 1 ano e 7 meses, falou com 2 anos. Frequenta escola regular, cursa agrupamento 4, com bom desempenho.

A paciente supracitada é acompanhada na genética médica devido ao quadro de baixa estatura desproporcionada com encurtamento rizomélico dos membros superiores e membros inferiores, macrocefalia relativa com uma grande fontanela anterior e anormalidades craniofaciais características e um filtro relativamente longe, dolicocefalia, pit pré-auricular, orelhas displásicas, ponte nasal deprimida, nariz curto, pés com braquidactilia, tórax em sino, abdome globoso com hérnia umbilical e geno varo (**Figura 1**). (CORMIER-DAIRE V, et al., 2003).

Figura 1 - Má formação devido a deformidade óssea, apresentando uma curvatura voltada para fora.



Fonte: Mendonça MC, et al., 2025.

Foi relatado que fez cirurgia de correção de geno varo com 4 anos e 10 meses. A radiografia panorâmica dos membros inferiores identificou textura óssea normal, fraturas consolidadas da tíbia e da fíbula, após espaços articulares conservados, não se definem calcificações patológicas periarticulares após a cirurgia para correção do geno varo (**Figura 2**).

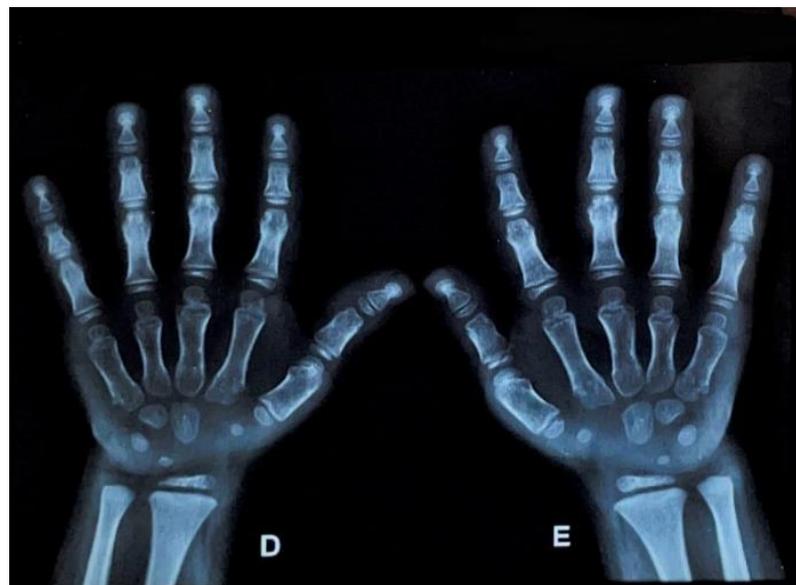
Figura 2 - A: exame radiográfico evidenciando a cirurgia de correção do geno varo. **B:** Evidencia-se a presença de cicatriz cirúrgica de correção de geno varo, com sinais de cicatrização adequada



Fonte: Mendonça MC, et al., 2025.

A paciente deste relato, apesar de ser diagnosticada com OPS, tem apresentado uma evolução clínica mais favorável do que o esperado. Ela tem crescimento ósseo compatível com a sua idade cronológica (**Figura 3**).

Figura 3 - Idade óssea compatível com idade cronológica de 4 anos, para o sexo feminino, segundo a tabela de Greulich-Pyle. Mãos não apresentam braquidactilia, dedos sem característica típica da doença, não são em tridente.



Fonte: Mendonça MC, et al., 2025.

Essa síndrome impacta diretamente a qualidade de vida da criança, uma vez que sua mobilidade e autonomia são reduzidas devido à baixa estatura, o que requer apoio familiar para realizar atividades cotidianas. Em termos de desenvolvimento cognitivo, a criança apresenta um leve atraso. No entanto, a família está atenta e busca recursos que ajudem a minimizar essas dificuldades. Faz acompanhamento com médico geneticista, ortopedista, otorrinolaringologista, neurologista e endocrinologista.

Graças a esse suporte, a criança leva uma vida relativamente normal, frequenta a escola regular, é bastante comunicativa e participa de atividades extracurriculares, como balé, além de seu acompanhamento multidisciplinar. Essa abordagem contribui significativamente para o seu desenvolvimento social e emocional.

DISCUSSÃO

O caso clínico apresentado descreve uma OPS, uma condição rara e grave que se manifesta com deformidades ósseas evidentes durante a gestação ou logo após o nascimento. A paciente foi investigada no período neonatal devido à presença de deformidades ósseas observadas ao nascimento, o que levou à realização de exames diagnósticos, incluindo a radiografia. O exame revelou várias anomalias típicas dessa condição, como ossificação retardada das epífises, anormalidades no alinhamento dos ossos longos e restrição no crescimento da coluna vertebral.

A análise genética revelou que a paciente apresenta uma heterozigose no gene denominado INPPL1, responsável pela codificação da proteína SHIP2 (*Inositol Polyphosphate Phosphatase-like 1*). Essa proteína é responsável pela regulação de diversos e essenciais processos celulares, como a manutenção e função dos condrócitos, que são as células responsáveis pela formação da cartilagem e, posteriormente, pela ossificação dos ossos. A mutação ou a ausência de expressão dessa proteína compromete diretamente o processo de ossificação e, conseqüentemente, o desenvolvimento ósseo adequado, nesse contexto, resulta em ossificação epifisária retardada e outras anormalidades ósseas (AL KAISSI A, et al., 2009).

O gene INPPL1 tem sido identificado como uma das causas genéticas para a OPS e também para a displasia de Schneckbecken, uma condição rara, letal em seres humanos, caracterizada por graves deformidades ósseas e distúrbios no desenvolvimento do esqueleto. Essa associação genética é importante não só para a confirmação do diagnóstico de OPS, mas também para entender o prognóstico da paciente e guiar o tratamento (VANDE CATSYNE CA, et al., 2019). O rastreamento genético desempenha um papel essencial no diagnóstico precoce dessas condições, ao proporcionar a possibilidade de intervenções terapêuticas desde o nascimento. Essa abordagem permite identificar mutações específicas, prever complicações futuras e estabelecer estratégias personalizadas de tratamento, o que pode resultar em melhores resultados a longo prazo, tanto para a saúde quanto para a qualidade de vida do paciente (FRADET A e FITZGERAL J, 2017).

Os achados radiográficos típicos da OPS incluem encurtamento dos ossos longos, com ossificação epifisária retardada, platispondilia grave (achatamento das vértebras), escavação metafisária (alterações na parte final dos ossos longos) e anormalidades nos metacarpos e falanges (alterações nos ossos das mãos e dedos). Esses achados são frequentemente observados em radiografias de crianças com OPS. No entanto, o caso em questão apresenta algumas particularidades. Embora a paciente apresente muitas das características radiológicas típicas, como a ossificação epifisária retardada e alterações no alinhamento dos ossos longos, ela não apresenta a braquidactilia (dedos curtos) ou os dedos em tridente, que são deformidades características frequentemente associadas a essa condição (GHOSH S, et al., 2017).

Esse fenômeno de ausência de alguns achados típicos, como a braquidactilia, pode ser atribuído a uma variabilidade clínica dentro do espectro da OPS. O fenótipo da OPS pode variar de acordo com a gravidade das mutações genéticas, o que implica que nem todos os pacientes com a mutação no gene INPPL1 apresentarão as mesmas manifestações clínicas ou radiológicas (HUBER C, et al., 2013). Isso ressalta a importância de uma avaliação cuidadosa e individualizada de cada caso, ao considerar que a evolução da doença pode se manifestar de forma distinta.

Quanto ao desenvolvimento físico, a paciente apresenta uma estatura de **96,5 cm**, o que, para sua idade, corresponde a um **percentil < 0,4**, ou seja, abaixo do esperado para crianças da mesma idade. O **Z-score de -3,54** indica um desvio acentuado da média, reforçando um quadro de baixa estatura que pode estar associado a variantes identificadas no gene INPPL1, assim como traz a literatura, relacionando que as mutações nos genes envolvidos na formação e manutenção do esqueleto tem papel significativo no desenvolvimento da doença (LI B, et al., 2014).

O tratamento da OPS é complexo e multifacetado, ao demandar uma abordagem que envolva diversos profissionais de saúde e uma monitorização regular das manifestações clínicas ao longo do tempo. Como a OPS é uma condição genética que afeta os ossos, ao os deixarem frágeis e suscetíveis a fraturas, o manejo eficaz exige um acompanhamento regular do crescimento ósseo e das possíveis complicações associadas,

como deformidades ósseas, problemas articulares e até mesmo complicações respiratórias. Também é fundamental considerar intervenções personalizadas, como, em casos específicos, procedimentos cirúrgicos, visando sempre minimizar as possíveis complicações e promover o melhor resultado para o paciente (CORMIER-DAIRE V, et al., 2003).

O objetivo do tratamento é melhorar a qualidade de vida do paciente, ao reduzir os impactos da doença e promover um desenvolvimento o mais saudável possível. Além disso, o tratamento de suporte, como a fisioterapia, também pode ser fundamental para melhorar a qualidade de vida da paciente, otimizar o seu desenvolvimento motor e prevenir complicações secundárias, como contraturas musculares ou atrofias. Essa abordagem integrada visa oferecer não apenas benefícios físicos, mas também contribuir para o bem-estar emocional e social do paciente (IRIART J, et al., 2017).

A abordagem multidisciplinar é absolutamente fundamental para o tratamento da OPS, uma vez que a condição pode afetar não só os ossos, mas também outros sistemas do corpo, como os olhos e os ouvidos. O envolvimento de especialistas como oftalmologistas e otorrinolaringologistas pode ser necessário para monitorar complicações associadas à visão e à audição, que são frequentemente observadas em pacientes com OPS. Não obstante, a atenção nutricional também é relevante, uma vez que a ingestão adequada de cálcio e vitamina D e terapia com biofosnatos é importante para a saúde óssea (KHWAJA A, et al., 2015). O acompanhamento constante por uma equipe médica que inclua geneticistas, ortopedistas, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais, psicólogos e outros especialistas permite um cuidado completo e direcionado, com base nas necessidades individuais do paciente (COUTO MT, et al., 2019).

O rastreio genético é uma ferramenta essencial para a identificação precoce da OPS, que permite o diagnóstico de forma precisa e facilitando a implementação de um plano de tratamento personalizado. A OPS é uma condição que pode se manifestar de maneira heterogênea, o que significa que diferentes indivíduos podem apresentar variações na gravidade da doença e nas manifestações clínicas. Alguns pacientes podem ter formas leves, com poucos episódios de fraturas, enquanto outros podem apresentar formas mais graves, com fraturas frequentes e deformidades ósseas significativas. O rastreio genético permite a confirmação da síndrome e a avaliação do risco de complicações futuras, ao facilitar para os profissionais de saúde as informações necessárias para a adaptação do tratamento conforme a evolução do quadro clínico. (BARONCELLI GI, et al., 2024).

Em conclusão, embora a OPS se manifeste de forma sindrômica em muitos casos, é importante destacar que nem todos os sinais e sintomas estarão presentes em todos os pacientes. Por isso, o diagnóstico precoce e o rastreio genético são ferramentas cruciais para identificar a doença e monitorar suas manifestações (IRIART J, et al., 2019).

O acompanhamento contínuo com uma equipe multidisciplinar, composta por profissionais de diversas especialidades, é fundamental para oferecer um tratamento integral, abrangente e individualizado, capaz de minimizar as complicações associadas à doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Outrossim, esse acompanhamento permite a identificação de novas condições genéticas ou complicações associadas à OPS que possam surgir ao longo da vida, garantindo uma gestão mais eficaz da saúde do paciente (ABUMANSOUR IS, et al., 2021).

REFERÊNCIAS

1. ABUMANSOUR IS, et al. Prenatal-onset INPPL1-related skeletal dysplasia in two unrelated families: Diagnosis and prediction of lethality. *Clin Case Rep*. 2021; 28(5): 9: 4079.
2. AI KAISSI A, et al. Atlanto-axial segmentation defects and os odontoideum in two male siblings with opsismodysplasia. *Skeletal Radiol*. 2009; 38(3): 293-6.
3. BARONCELLI GI, et al. Diagnosis, treatment, and management of rickets: a position statement from the Bone and Mineral Metabolism Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024; 19(15): 1383681.

4. BEEMER FA, KOZLOWSKI KS. Additional case of opsismodysplasia supporting autosomal recessive inheritance. *Am J Med Genet.* 1994; 49(3): 344-7.
5. CORMIER-DAIRE V, et al. Clinical, radiological, and chondro-osseous findings in opsismodysplasia: survey of a series of 12 unreported cases. *J Med Genet.* 2003; 40(3): 195-200.
6. COUTO MT, et al. Gênero, saúde e cuidado: estudo sobre práticas de integralidade no contexto da Estratégia Saúde da Família em São Paulo, Brasil. *Ciênc. Saúde Colet.* 2019; 24(10): 3781-3792.
7. FRADET A, FITZGERALD J. INPPL1 gene mutations in opsismodysplasia. *J Hum Genet.* 2017; 62(2): 135-140.
8. GHOSH S, et al. Fibroblasts derived from patients with opsismodysplasia display SHIP2-specific cell migration and adhesion defects. *Hum Mutat.* 2017; 38(12): 1731-1739.
9. HUBER C, et al. Exome sequencing identifies INPPL1 mutations as a cause of opsismodysplasia. *Am. J. Hum. Genet.* 2013; (92): 144-149.
10. IRIART J, et al. DA busca pelo diagnóstico às incertezas do tratamento: desafios do cuidado para doenças genéticas raras no Brasil. *Ciênc. Saúde Colet.* 2019; 24(10): 3637-3650.
11. KHWAJA A, et al. Opsismodysplasia: Phosphate Wasting Osteodystrophy Responds to Bisphosphonate Therapy. *Front Pediatr.* 2015; 22(3): 48.
12. LI B, et al. Opsismodysplasia resulting from an insertion mutation in the SH2 domain which destabilizes INPPL1. *Am J Med Genet A.* 2014; 164(9): 2407-2411.
13. MAROTEAUX P, et al. Opsismodysplasia: a new type of chondrodysplasia with predominant involvement of the bones of the hand and the vertebrae. *Am J Med Genet Part A.* 1984; 19(1): 171-182.
14. PIRES P, TELLES J. Displasia esquelética. *Tratado de Ultrassonografia V Medicina Fetal – Atualidades e Perspectivas.* 2015; 289-299p.
15. RAMOS FJ, et al. A further case of opsismodysplasia with hydrocephalus. *Eur J Med Genet.* 2006; 49(1): 93-100.
16. CATSYNE CAV, et al. Altered chondrocyte differentiation, matrix mineralization and MEK-Erk1/2 signaling in an INPPL1 catalytic knock-out mouse model of opsismodysplasia. *Adv Biol Regul.* 2020; 76: 100651.