

# CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E PADRÃO DE FRATURAS NO MOMENTO DO DIAGNÓSTICO DE OSTEOGÊNESE IMPERFEITA EM CRIANÇAS

Clinical features and pattern of fractures at the time of diagnosis of osteogenesis imperfecta in children

Evelise Brizola<sup>a,\*</sup>, Marina Bauer Zambrano<sup>b</sup>, Bruna de Souza Pinheiro<sup>a</sup>, Ana Paula Vanz<sup>a</sup>, Têmis Maria Félix<sup>a,b</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** Caracterizar o padrão de fraturas e a história clínica no momento do diagnóstico de osteogênese imperfeita.

**Métodos:** Neste estudo retrospectivo, foram incluídos todos os pacientes com osteogênese imperfeita de ambos os sexos, com idades entre 0 e 18 anos, que realizaram tratamento entre 2002 e 2014. Os prontuários médicos foram revisados para coleta de dados clínicos, incluindo presença de escleras azuladas, dentinogênese imperfeita, história familiar positiva para a doença e locais das fraturas, além de achados radiográficos no momento do diagnóstico.

**Resultados:** Foram incluídos no estudo 76 pacientes (42 do sexo feminino), com idade, no momento do diagnóstico, entre 0 e 114 meses [mediana (p25–p75) de idade de 38 (6–96) meses]. Escleras azuladas estavam presentes em 93,4% dos pacientes, dentinogênese imperfeita foi observada em 27,6% e ossos wormianos em 29,4%. O número de fraturas ao diagnóstico variou entre 0 e 17, com uma mediana de 3 (2–8) fraturas. Em 40 (57%) pacientes, as fraturas eram de membros superiores e inferiores no momento do diagnóstico e, em 9 pacientes também havia fratura vertebral. O diagnóstico foi realizado ao nascimento em 85,7% dos pacientes com o tipo 3 e em 39,3% daqueles com tipo 4/5 da doença.

**Conclusões:** Osteogênese imperfeita é uma doença genética com características clínicas distintas, tais como fragilidade óssea, fraturas recorrentes, escleras azuladas e dentinogênese imperfeita. É importante saber identificar essas características, facilitando o diagnóstico, otimizando o tratamento e diferenciando de outras doenças que também podem causar fraturas.

**Palavras-chave:** osteogênese imperfeita; fratura óssea; características clínicas; diagnóstico clínico; diagnóstico diferencial.

## ABSTRACT

**Objective:** To characterize the fracture pattern and the clinical history at the time of diagnosis of osteogenesis imperfecta.

**Methods:** In this retrospective study, all patients with osteogenesis imperfecta, of both genders, aged 0–18 years, who were treated between 2002 and 2014 were included. Medical records were assessed to collect clinical data, including the presence of blue sclerae, dentinogenesis imperfecta, positive familial history of osteogenesis imperfecta, and the site of the fractures. In addition, radiographic findings at the time of the diagnosis were reviewed.

**Results:** Seventy-six patients (42 females) were included in the study. Individuals' age ranged from 0 to 114 months, with a median (interquartile range) age of 38 (6–96) months. Blue sclerae were present in 93.4% of patients, dentinogenesis imperfecta was observed in 27.6% of patients, and wormian bones in 29.4% of them. The number of fractures at diagnosis ranged from 0 to 17, with a median of 3 (2–8) fractures. Forty (57%) patients had fractures of the upper and lower extremities, and 9 patients also had spinal fractures. The diagnosis was performed at birth in 85.7% of patients with type 3, and 39.3% of those with type 4/5 of the disorder.

**Conclusions:** Osteogenesis imperfecta is a genetic disorder with distinctive clinical features such as bone fragility, recurrent fractures, blue sclerae, and dentinogenesis imperfecta. It is important to know how to identify these characteristics in order to facilitate the diagnosis, optimize the treatment, and differentiate osteogenesis imperfecta from other disorders that also can lead to fractures.

**Keywords:** osteogenesis imperfecta; bone fracture; clinical features; clinical diagnosis; differential diagnosis.

\*Autor correspondente. E-mail: [evelisebrizola@hotmail.com](mailto:evelisebrizola@hotmail.com) (E. Brizola).

<sup>a</sup>Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

<sup>b</sup>Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

Recebido em 22 de agosto de 2016; aprovado em 28 de outubro de 2016; disponível on-line em 08 de junho de 2017.

## INTRODUÇÃO

Osteogênese imperfeita (OI) é uma doença genética sistêmica do tecido conjuntivo com prevalência de 6 a 7/100 mil nascimentos.<sup>1</sup> A OI afeta todos os tecidos que contêm colágeno, mas principalmente o tecido ósseo. Baixa massa óssea é a principal característica da OI, o que torna os ossos frágeis e suscetíveis a deformidades e fraturas de repetição.<sup>2,3</sup>

A maioria dos casos de OI é caracterizada por herança autossômica dominante causada por mutações nos genes *COL1A1* ou *COL1A2*; no entanto, estudos recentes mostraram que a OI também pode ser causada por mutações em outros 19 genes envolvidos na biossíntese do colágeno ou na função de osteoblastos com heranças dominante, recessiva ou ligada ao X.<sup>1,4</sup>

Devido à ampla heterogeneidade genotípica e fenotípica, a OI tem sido classificada em vários tipos, de acordo com as características clínicas, os aspectos radiológicos e os genes responsáveis.<sup>1,3</sup> O Grupo de Nosologia da Sociedade Internacional de Displasias Esqueléticas redefiniu a classificação clínica clássica de OI, adicionando a OI tipo 5 (OI-5) aos 4 grupos originalmente descritos por Sillence.<sup>4,6</sup>

OI tipo 1 (OI-1) é uma forma leve, caracterizada por nenhuma ou poucas fraturas e deformidades ósseas discretas. OI tipo 2 (OI-2) é o mais grave, caracterizado por fragilidade óssea extrema, levando à morte no período neonatal. OI tipo 3 (OI-3) é grave; os pacientes apresentam múltiplas fraturas, deformidades ósseas significativas e baixa estatura. OI tipo 4 (OI-4) é uma forma moderada, com alta variabilidade clínica, em que os pacientes podem evoluir com poucas ou muitas fraturas associadas às deformidades ósseas.<sup>1,3,5</sup> Indivíduos com OI-5 apresentam uma forma moderada da doença com algumas características clínicas e radiológicas distintas, como calcificação da membrana interóssea entre rádio e ulna e/ou tibia e fíbula, formação de calos hiperplásicos em ossos longos, deslocamento da cabeça do rádio e ausência de dentinogênese imperfeita.<sup>1</sup>

As fraturas podem ocorrer em qualquer fase da vida em pacientes com OI, mas a maioria ocorre durante a infância. Características clínicas observadas em indivíduos com OI também podem ser observadas em outras doenças genéticas e metabólicas.<sup>7</sup> O diagnóstico de OI ainda é realizado com base em aspectos clínicos e radiológicos.<sup>4,6,7</sup> O teste genético ainda não está disponível como exame de rotina em muitos países e/ou não há cobertura do seguro ou sistema de saúde. Por essa razão, é importante para os profissionais que lidam com a população pediátrica geral saber diferenciar e identificar esses casos específicos e estar ciente sobre as condições clínicas no momento do diagnóstico dessa doença genética.

Este estudo teve como objetivo caracterizar o padrão de fraturas e a história clínica no momento do diagnóstico de OI em pacientes pediátricos.

## MÉTODO

Neste estudo retrospectivo, os prontuários médicos de pacientes do sexo masculino e feminino com OI, com idades entre 0 e 18 anos, que estavam em tratamento no Centro de Referência em Osteogênese Imperfeita (CROI-HCPA), Porto Alegre, Brasil, entre janeiro de 2002 e janeiro 2014, foram revisados. Foram excluídos pacientes com outras causas primárias e secundárias de osteoporose, tais como: hipofosfatase, deficiência de cálcio e tratamento com glicocorticoides. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (número 13-0079) e todos os pacientes ou responsáveis assinaram um termo de consentimento informado.

O diagnóstico de OI foi baseado em características clínicas e dados radiológicos de acordo com os critérios de Sillence.<sup>5</sup> Os dados coletados incluíram dados clínicos no momento do diagnóstico de OI, tais como: idade, história familiar para OI e características clínicas da doença (esclera azulada, dentinogênese imperfeita, número e local das fraturas). Os exames radiográficos de rotina foram revisados com especial atenção para a presença de ossos wormianos no crânio. As fraturas relatadas foram classificadas como ocorrendo em membros inferiores (fêmur, tibia ou fíbula) ou superiores (rádio, ulna ou úmero) e/ou outro local específico. O nosso estudo foi limitado aos resultados presentes no momento do diagnóstico de OI e não pretendeu representar o curso natural da doença em crianças.

As variáveis contínuas foram expressas como mediana e intervalos interquartis devido à distribuição assimétrica de dados. As variáveis categóricas foram descritas por frequências absolutas e relativas e comparadas entre os grupos OI tipo utilizando o teste do qui-quadrado. O nível de significância foi fixado a 5% ( $p \leq 0,05$ ). As análises estatísticas foram realizadas utilizando o *software* SPSS (versão 18.0; SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

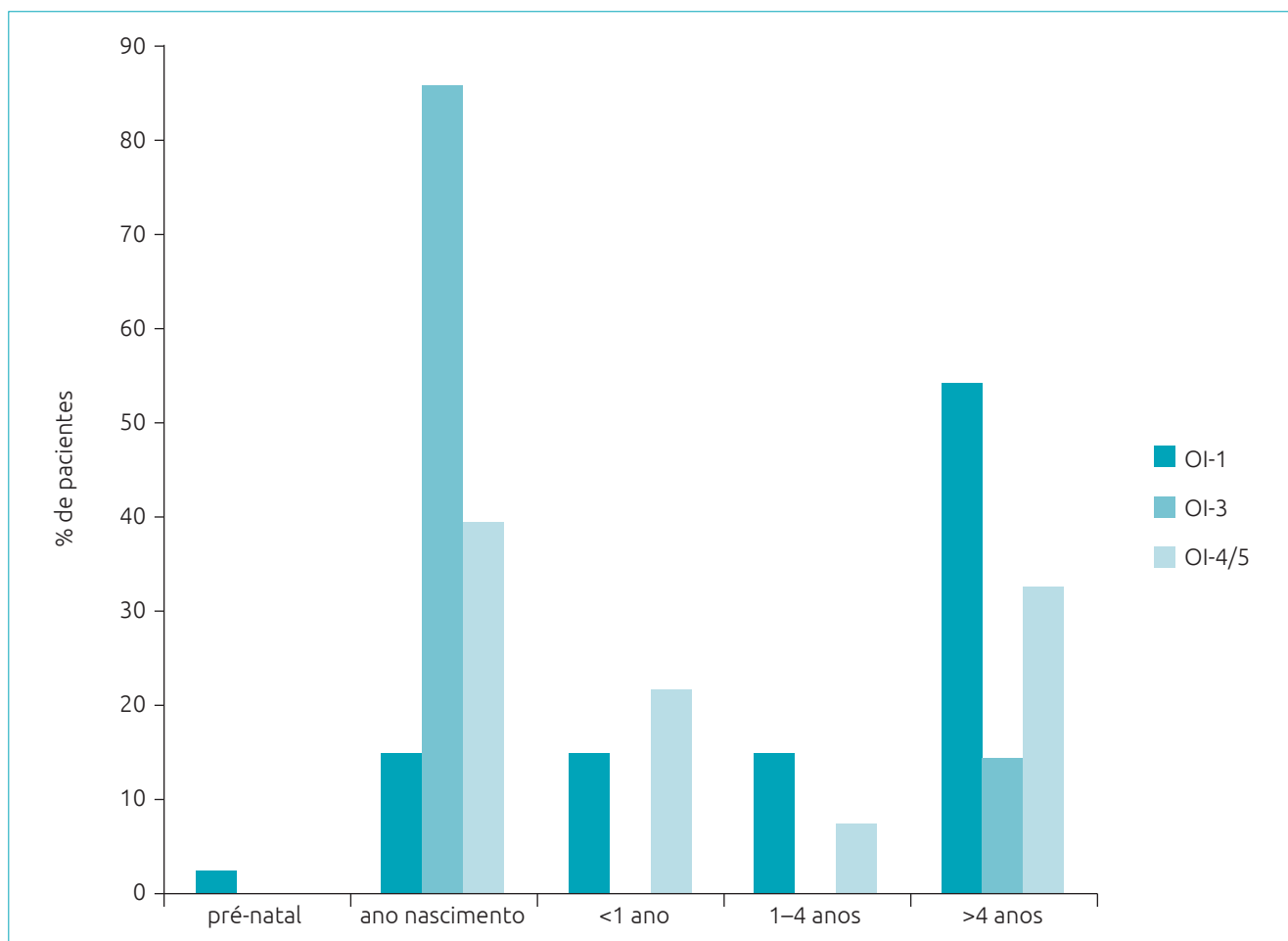
## RESULTADOS

A amostra foi composta por 76 pacientes (42 do sexo feminino) com OI. Todos os casos de OI foram diagnosticados clínica e radiologicamente de acordo com a classificação de Sillence revisada.<sup>5,6</sup> Para a análise estatística, o paciente com OI-5 foi agrupado com aqueles com OI-4, considerando que ambos os tipos representam formas moderadas de OI. A Tabela 1 mostra a idade dos pacientes no momento do diagnóstico e as características clínicas por tipo de OI. Quarenta e um (54%) pacientes foram classificados com OI-1, 7 (9%) com OI-3 e 28 (37%) com OI-4/5. A idade dos indivíduos no momento do diagnóstico variou de 0 a 114 meses com uma idade mediana (p25–p75) de 38 (6–96) meses. A maioria (85,7%; n=7) dos pacientes com OI-3 e 39,3% (n=28) dos pacientes com OI-4/5 foi diagnosticada no período perinatal; e 68,3% (n=41) dos indivíduos com OI-1 foram diagnosticados entre 1 e 5 anos de idade (Figura 1).

**Tabela 1** Características clínicas no momento do diagnóstico por tipo de osteogênese imperfeita.

Variável	Total	OI tipo 1	OI tipo 3	OI tipo 4/5	p-valor
Número de pacientes [n (%)]	76 (100)	41 (51,3)	7 (9,2)	27/1 (36,8)	
Sexo (masculino/feminino)	34/42	22/19	3/4	9/19	0,209
História familiar positiva para OI <sup>a</sup> [n (%)]	33 (44,6)	26 (66,7)	–	7 (25,0)	<0,001
Escleras azuladas [n (%)]	71 (93,4)	38 (92,7)	7 (100,0)	26 (92,9)	0,762
Dentinogênese imperfeita [n (%)]	21 (27,6)	6 (14,6)	3 (42,9)	12 (42,9)	0,023
Ossos wormianos [n (%)]	15 (29,4)	6 (21,4)	2 (33,3)	7 (41,2)	0,361
Meses no diagnóstico [med (p25–p75)]	38 (6,0–96,0)	67 (23,0–114,0)	3 (0,0–3,0)	16 (4,0–68,0)	0,001
Número de fraturas no diagnóstico [med (p25–p75)]	3 (2,0–8,0)	3 (1,5–7,0)	4 (2,0–17,0)	6 (3,0–8,5)	0,760
Locais das fraturas no diagnóstico <sup>b</sup>					0,676
MMSS [n (%)]	9 (12,9)	6 (16,2)	1 (14,3)	2 (7,7)	
MMII [n (%)]	11 (15,7)	6 (16,2)	1 (14,3)	4 (15,4)	
MMSS + MMII [n (%)]	40 (57,1)	21 (56,8)	5 (71,4)	14 (53,8)	
MMSS + MMII + coluna [n (%)]	9 (12,9)	3 (8,1)	–	6 (23,1)	
MMSS+ MMII + crânio [n (%)]	1 (1,4)	1 (2,7)	–	–	

OI: osteogênese imperfeita; MMSS: membros superiores; MMII: membros inferiores; med (p25–p75): mediana (intervalo interquartil); <sup>a</sup>história familiar desconhecida em dois casos; <sup>b</sup>seis crianças não apresentavam nenhuma fratura no momento do diagnóstico.

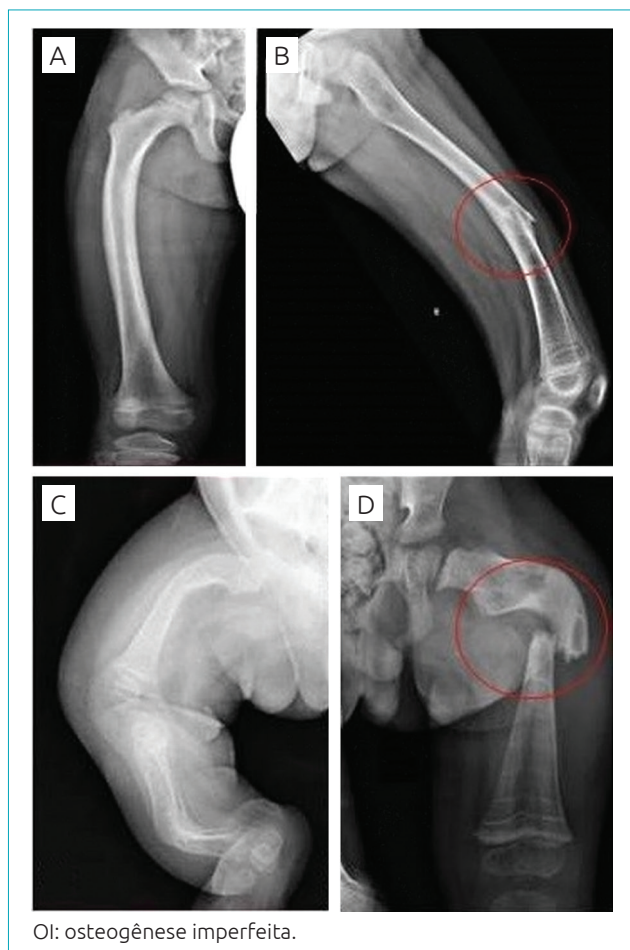
**Figura 1** Idade do paciente no momento do diagnóstico de acordo com o tipo de osteogênese imperfeita.

Apresentavam história familiar positiva para OI, 33 (44,6%) indivíduos. Em dois casos, a história familiar era desconhecida, pois as crianças foram adotadas e não havia dados disponíveis. Do total de pacientes, 71 (93,4%) tinham escleras azuladas, 21 (27,6%) apresentavam dentinogênese imperfeita e 15 (29,4%) tinham ossos wormianos. O número de fraturas no momento do diagnóstico variou entre 0 e 17, com uma mediana de 3 (2–8) fraturas. Apenas 6 pacientes (7,8%) não apresentavam nenhuma fratura no momento do diagnóstico, 4 desses tinham a forma leve de OI (OI-1). A maioria (n=40; 57,1%) mostrava fraturas nos membros superiores e inferiores (Figura 2); 6 (23,1%) pacientes com OI-4/5 e 3 (8,1%) com OI-1 adicionalmente apresentaram fraturas vertebrais (Figura 3). Um (1,4%) paciente com OI-1 também apresentou história

de fratura de crânio no momento do diagnóstico, causada por uma queda accidental do berço.

## DISCUSSÃO

Ampla variabilidade fenotípica é observada em indivíduos com OI; no entanto, há um padrão de fraturas e de características que ajudam a caracterizar clínica e radiologicamente a



**Figura 2** Exame radiográfico dos membros inferiores. (A e B) Paciente do sexo masculino com osteogênese imperfeita tipo 1 mostrando leve encurvamento do fêmur direito e fratura diafisária do fêmur esquerdo; (C) paciente do sexo feminino com osteogênese imperfeita tipo 3 mostrando grave encurvamento dos ossos longos; (D) paciente do sexo masculino com osteogênese imperfeita tipo 3 mostrando importante fratura diafisária e osteoporose.



**Figura 3** Paciente do sexo feminino com osteogênese imperfeita tipo 4. Exame radiográfico da coluna toracolombar mostrando fraturas de múltiplos corpos vertebrais.

doença<sup>8</sup> e que constituem a base para a identificação de casos e o diagnóstico de OI. O teste genético é útil e fornece uma melhor compreensão da doença, mas ainda não está disponível como rotina em muitos centros de tratamento. Sendo a OI uma doença rara, poucos profissionais têm experiência em reconhecer as características específicas da doença.

Em nossa amostra, os tipos mais graves de OI foram diagnosticados em idade mais precoce, quando comparados com as formas leves. Esses resultados corroboram relatos anteriores de que fraturas iniciais tendem a ocorrer intraútero ou durante o período perinatal; e que uma alta incidência de fraturas durante o crescimento frequentemente provoca deformidade óssea progressiva em indivíduos com formas mais graves de OI.<sup>1,3</sup> Formas não letais muitas vezes não são detectadas no período pré-natal e o resultado do diagnóstico ultrassonográfico pré-natal não é totalmente confiável.<sup>2,9</sup>

Formas graves e letais da doença podem ser diagnosticadas por ultrassom durante o segundo trimestre da gravidez, com base na detecção de anormalidades no crânio e nas costelas, micromelia, encurvamento dos ossos longos, diminuição da ecogenicidade óssea, atraso do crescimento fetal, ventriculomegalia, polidrâmnio e até mesmo formação de calo ósseo secundário à ocorrência de fratura.<sup>2,9</sup> Nenhum paciente com OI-2 foi diagnosticado no nosso centro, contudo, sabe-se que aproximadamente 90% dos fetos com OI-2 são natimortos ou não sobrevivem ao primeiro mês após o nascimento devido à gravidade da apresentação clínica da doença.<sup>1,2</sup>

O diagnóstico pós-natal é baseado na história familiar positiva de OI, sinais clínicos e radiológicos e densitometria óssea. Uma investigação mais aprofundada pode incluir análise bioquímica e molecular.<sup>2,10</sup> Características consideradas clássicas em OI, como escleras azuladas, ossos wormianos, dentinogênese imperfeita e fraturas podem estar ou não presentes nesses pacientes. Além disso, outros sinais podem ser observados, como: face triangular, baixa estatura, hiperfrouxidão cápsulo-ligamentar, anormalidades cardiovasculares e oculares, perda auditiva, platibasia e invaginação basilar.<sup>1-3</sup> Restrição dos movimentos do antebraço, contratura articular progressiva e craniosinostose também podem ser observados em OI secundários a mutações raras nos novos genes relacionados à OI.<sup>1,11</sup>

No entanto, essas características não são exclusivas de OI e podem estar presentes em outras doenças. A maioria da nossa amostra (93,4%) apresentava escleras azuladas. No entanto, escleras azuladas também são relatadas em crianças saudáveis, em indivíduos com deficiência de ferro e em outras síndromes, incluindo Loyal-Dietz, De Barsy, Marshall-Smith, Ehler-Danlos e Russel-Silver.<sup>7,12-19</sup> Além disso, também é um sinal clínico descrito em casos de alcaptonúria ocronose, síndrome da córnea frágil e em um estudo sobre dois irmãos com associação VATER e malformações múltiplas.<sup>20-22</sup>

Ossos wormianos — pequenos ossos supranumerários encontrados entre as suturas e fontanelas do crânio —, comumente presentes em OI, também podem ser observados na população pediátrica normal e em outras condições como disostose cleidocranial, picnodisostose, hipofosfatase, hidrocefalia, hipotiroidismo congênito e síndrome de Down.<sup>12,23</sup> Observamos ossos wormianos em cerca de 30% das crianças com OI avaliadas. Marti e colaboradores analisaram tomografias cerebrais e avaliaram a frequência de ossos wormianos em uma população pediátrica geral de 0 a 3 anos, observando-os em 53% das crianças (n=320); sendo que 60 (10%) delas tinham 4 ou mais ossos wormianos.<sup>12</sup>

Dentinogênese imperfeita foi notada em menos de um terço dos pacientes neste estudo. No entanto, muitos deles receberam o diagnóstico de OI antes da idade de início da primeira dentição. Embora em torno de 50% das crianças e adultos com OI possam ter envolvimento dental, dentinogênese imperfeita não é patognomônica dessa doença.<sup>24-25</sup> Dentinogênese imperfeita causa defeitos estruturais na formação da dentina na dentição decídua e permanente.<sup>24</sup> Existem três tipos de dentinogênese imperfeita e o tipo I está associado à OI, sendo secundário ao defeito no colágeno tipo 1 caracterizado por cor âmbar típica e translucidez dos dentes.<sup>24,25</sup>

Fragilidade óssea e suscetibilidade a fraturas com nenhum ou com mínimo trauma são características clássicas da OI. Neste estudo, pacientes com OI-1 apresentaram um menor número de fraturas e essas fraturas ocorreram mais tardiamente, quando comparados aos pacientes com OI-3 e OI-4/5. Estima-se que 10% das crianças com OI-1 — a forma mais leve da doença e menos frequentemente associada às deformidades de ossos longos — não apresentam nenhuma fratura durante a infância.<sup>2,3</sup> Em um estudo anterior, observamos que as fraturas iniciais tendem a ocorrer durante o período no qual as crianças começam a andar, pois a postura ereta promove o aumento da carga de peso nos membros inferiores, levando a fraturas secundárias.<sup>26</sup> Em um estudo retrospectivo, Greeley e colaboradores descreveram o padrão de fraturas e as características clínicas em 68 lactentes e crianças com idade inferior a 18 anos no momento do diagnóstico de OI.<sup>8</sup> Dos participantes, 26 (38%) não tinham nenhuma fratura, 22 (32%) tinham fraturas de extremidades e 15 (22%), de costelas, tendo sido a maioria das fraturas diagnosticada nos períodos pré-natal e perinatal. O número de fraturas no momento do diagnóstico variou entre 1 e 37, sendo que 7 (10%) indivíduos apresentaram mais do que 2 fraturas. Escleras azuladas foram observadas em 51 (75%) indivíduos e dentinogênese imperfeita em apenas 11 (16%). Os autores concluíram que o número de fraturas, a idade no momento do diagnóstico e a localização de fraturas são características que podem auxiliar no diagnóstico de OI.<sup>8</sup>

Fraturas completas ou incompletas da diáfise de ossos longos e fraturas por compressão da coluna vertebral toracolombar são observadas mais frequentemente em pacientes com OI.<sup>10</sup> A prevalência de fraturas é alta em crianças com OI, mas o padrão de fratura difere do observado em vítimas de abuso físico infantil (AFI).<sup>8,10</sup> Múltiplas fraturas em diferentes estágios de consolidação, fraturas complexas do crânio, esterno, escápula, processos espinhosos vertebrais e/ou costelas posteromediais, bem como lesões intracranianas ou viscerais são lesões descritas como altamente sugestivas de AFI.<sup>8,10</sup> Casos de AFI são muito mais comuns do que casos de OI. Pais de crianças com OI frequentemente lidam com a suspeita de AFI pelas equipes de saúde durante o tratamento inicial das fraturas, antes que o diagnóstico seja estabelecido.<sup>27-30</sup> Contudo, OI e AFI não são mutuamente excludentes.<sup>28</sup>

Como diagnóstico diferencial, devem ser consideradas várias condições que aumentam o risco de fraturas, bem como doenças que se assemelham à OI, sobrepondo características clínicas, tais como doença metabólica óssea da prematuridade, osteoporose juvenil idiopática, síndrome de Ehlers-Danlos, hipofosfatasia, hiperfosfatasia idiopática, síndrome osteoporose pseudoglioma, deficiência de vitamina D e de cálcio.<sup>7,8</sup> Além disso, casos de AFI e causas secundárias de osteoporose, incluindo deficiências hormonais, osteoporose induzida por glicocorticoides e leucemia linfoblástica aguda devem ser investigados.<sup>7,8</sup>

Apesar dos novos conhecimentos sobre a base genética da OI, ainda não há consenso sobre o uso do teste genético como teste de rotina para investigação da doença. Zarate et al. sugeriram, em casos sob suspeita de AFI e OI, considerar a realização do teste genético apenas na presença de características clínicas de OI ou em casos com história familiar positiva para a doença.<sup>29</sup> Já em casos de suspeita de lesão não acidental, com fraturas inexplicáveis em crianças sob investigação para OI, Pepin e Byers sugeriram a avaliação da necessidade da análise molecular em alguns casos, tendo em vista que as características clínicas da doença podem não ser observadas no momento da investigação clínica.<sup>30</sup>

O presente estudo possui limitações. É um estudo retrospectivo, baseado em dados registrados em prontuários. Alguns dados, principalmente o número de fraturas no momento do diagnóstico, não foram documentados radiologicamente, pois não havia registro radiológico disponível para a ocorrência de cada fratura, sendo coletados com base nas histórias clínicas e nos prontuários médicos. Nossos resultados só refletem aspectos clínicos e radiológicos no momento do diagnóstico de OI; não representam um padrão de ocorrência de fraturas ao longo da vida desses indivíduos.

Os dados aqui apresentados sugerem que fraturas relacionadas à OI ocorrem em locais similares e que o número de fraturas varia de acordo com a gravidade clínica da doença. Fraturas de membros inferiores associadas a fraturas de membros superiores foram mais frequentes em todos os tipos de OI; e o número de fraturas foi maior em pacientes com as formas mais graves da doença. O padrão de fraturas ósseas e as características clínicas são informações úteis para identificar esses casos. Os profissionais de saúde devem estar cientes das características clínicas e do padrão de fraturas típicos da OI, facilitando assim a distinção entre essa e outras doenças que levam à fragilidade óssea ou casos de AFI.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem aos pacientes e suas famílias pela participação neste estudo.

## Financiamento

Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos/Hospital de Clínicas de Porto Alegre, processo número 13-0079. Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS), processo número 2014-255/13-0. Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), processo número 3770/14-1.

## Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## REFERÊNCIAS

1. Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis Imperfecta: Clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet A*. 2014;164A:1470-81.
2. Van Dijk FS, Cobben JM, Kariminejad A, Maugeri A, Nikkels PG, Rijn RR, et al. Osteogenesis Imperfecta: A Review with Clinical Examples. *Mol Syndromol*. 2011;2:1-20.
3. Marini JC, Blissett AR. New genes in bone development: what's new in osteogenesis imperfecta. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:3095-103.
4. Bonafe L, Cormier-Daire V, Hall C, Lachman R, Mortier G, Mundlos S, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. *Am J Med Genet A*. 2015;167A:2869-92.
5. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet*. 1979;16:101-16.
6. Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Lachman R, LeMerrer M, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *Am J Med Genet A*. 2011;155A:943-68.

7. Harrington J, Sochett E, Howard A. Update on the evaluation and treatment of osteogenesis imperfecta. *Pediatr Clin North Am.* 2014;61:1243-57.
8. Greeley CH, Donaruma-Kwoh M, Vettimattam M, Lobo C, Williard C, Mazur L. Fractures at Diagnosis in Infants and Children with Osteogenesis Imperfecta. *J Pediatr Orthop.* 2013;33:32-6.
9. Krakow D. Osteogenesis Imperfecta and Pregnancy. In: Shapiro JR, Byers PH, Glorieux F, Sponseller PD, editors. *Osteogenesis Imperfecta: A Translational Approach to Brittle Bone Disease.* New York: Academic Press; 2013. p. 243-50.
10. Renaud A, Aucourt J, Weill J, Bigot J, Dieux A, Devisme L, et al. Radiographic features of osteogenesis imperfecta. *Insights Imaging.* 2013;4:417-29.
11. Shapiro JR, Lietman C, Grover M, Lu JT, Nagamani SC, Dawson BC, et al. Phenotypic variability of osteogenesis imperfecta type V caused by an IFITM5 mutation. *J Bone Miner Res.* 2013;28:1523-30.
12. Marti B, Sirinelli D, Maurin L, Carpentier E. Wormian bones in a general paediatric population. *Diagn Interv Imaging.* 2013;94:428-32.
13. Beghetti M, Mermillod B, Halperin DS. Blue sclerae: a sign of iron deficiency anemia in children? *Pediatrics.* 1993;91:1195-6.
14. Drera B, Ritelli M, Zoppi N, Wischmeijer A, Gnoli M, Fattori R, et al. Loeys-Dietz syndrome type I and type II: clinical findings and novel mutations in two Italian patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2009;4:24.
15. Kivuva EC, Parker MJ, Cohen MC, Wagner BE, Sobey G. De Barsy syndrome: a review of the phenotype. *Clin Dysmorphol.* 2008;17:99-107.
16. Adam MP, Hennekam RC, Keppen LD, Bull MJ, Clericuzio CL, Burke LW, et al. Marshall-Smith syndrome: natural history and evidence of an osteochondrodysplasia with connective tissue abnormalities. *Am J Med Genet A.* 2005;137:117-24.
17. Kosho T, Miyake N, Hatamochi A, Takahashi J, Kato H, Miyahara T, et al. A new Ehlers-Danlos syndrome with craniofacial characteristics, multiple congenital contractures, progressive joint and skin laxity, and multisystem fragility-related manifestations. *Am J Med Genet A.* 2010;152A:1333-46.
18. Martínez Nogueiras A, Teixeira Costeira M, Saraiva Moreira H, Araujo Antunes H. Russel-Silver Syndrome. *An Esp Pediatr.* 2001;54:591-4.
19. Parker MJ, Deshpande C, Rankin J, Wilson LC, Balasubramanian M, Hall CM, et al. Type 1 collagenopathy presenting with a Russell-Silver phenotype. *Am J Med Genet A.* 2011;155A:1414-8.
20. Yancovitz M, Anolik R, Pomeranz MK. Alkaptonuria. *Dermatol Online J.* 2010;16:6.
21. Wright EM, Porter LF, Spencer HL, Clayton-Smith J, Au L, Munier FL, et al. Brittle cornea syndrome: recognition, molecular diagnosis and management. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:68.
22. Braddock SR. A new recessive syndrome with VATER-like defects, pulmonary hypertension, abnormal ears, blue sclera, laryngeal webs, and persistent growth deficiency. *Am J Med Genet A.* 2003;123A:95-9.
23. Bellary SS, Steinberg A, Mirzayan N, Shirak M, Tubbs RS, Cohen-Gadol AA, et al. Wormian bones: a review. *Clin Anat.* 2013;26:922-7.
24. Abukabbos H, Al-Sineedi F. Clinical manifestations and dental management of dentinogenesis imperfecta associated with osteogenesis imperfecta: Case report. *Saudi Dent J.* 2013;25:159-65.
25. Wiecek A, Loster J, Ryniewicz W, Ryniewicz AM. Dentinogenesis imperfecta - hardness and Young's modulus of teeth. *Acta Bioeng Biomech.* 2013;15:65-9.
26. Brizola E, Staub AL, Félix TM. Muscle strength, joint range of motion, and gait in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Pediatr Phys Ther.* 2014;26:245-52.
27. Paterson CR, Burns J, McAllion SJ. Osteogenesis imperfecta: the distinction from child abuse and the recognition of a variant form. *Am J Med Genet.* 1993;45:187-92.
28. Greeley CS, Donnaruma-Kwoh M. Diagnosis in Infants and Children with Osteogenesis Imperfecta. *J Pediatr Orthop.* 2015;35:e82.
29. Zarate YA, Clingenpeel R, Sellars EA, Tang X, Kaylor JA, Bosanko K, et al. COL1A1 and COL1A2 sequencing results in cohort of patients undergoing evaluation for potential child abuse. *Am J Med Genet A.* 2016;170:1858-62.
30. Pepin MG, Byers PH. What every clinical geneticist should know about testing for osteogenesis imperfecta in suspected child abuse cases. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2015;169:307-13.