

©Borgis

*Agnieszka Rusińska, Elżbieta Jakubowska-Pietkiewicz, Izabela Michałus, Olga Kurnatowska, Ewa Rychłowska, Karolina Beska, Danuta Chlebna-Sokół

Zróźnicowanie objawów klinicznych wrodzonej łamliwości kości u dzieci – trudności diagnostyczne na podstawie doświadczeń własnych**

Diversity of clinical symptoms of osteogenesis imperfecta in children – diagnostic difficulties based on own experience

Klinika Propedeutyki Pediatrii i Chorób Metabolicznych Kości, I Katedra Pediatrii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. med. Danuta Chlebna-Sokół

Słowa kluczowe

wrodzona łamliwość kości, typy, objawy, dzieci

Keywords

osteogenesis imperfecta, types, symptoms, children

Konflikt interesów

Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres/address:

*Agnieszka Rusińska
Klinika Propedeutyki Pediatrii
i Chorób Metabolicznych Kości
I Katedra Pediatrii
UM w Łodzi
ul. Sporna 36/50, 91-738 Łódź
tel. +48 (42) 617-77-15, +48 606-451-886
agnieszka.rusinska@wp.pl

Streszczenie

Wstęp. Wrodzona łamliwość kości (ang. *osteogenesis imperfecta* – OI) jest uwarunkowaną genetycznie dysplazją kostną charakteryzującą się między innymi nawracającymi złamaniami i zmniejszoną gęstością mineralną kości.

Cel pracy. Celem pracy jest porównanie objawów klinicznych w różnych typach OI i przedstawienie trudności diagnostycznych na podstawie analizy pacjentów znajdujących się pod opieką naszej Kliniki.

Materiał i metody. Badaniami objęto 123 pacjentów z rozpoznaniem OI (w tym z typem I – 54, II – 2, III – 41, IV – 26), w wieku od 1. t.ż. do 18. r.ż., 58 dziewcząt i 65 chłopców. Przeprowadzono badanie ankietowe dotyczące występujących dolegliwości, stosowanej diagnostyki i leczenia oraz badanie pediatryczne i antropometryczne. Ponadto wykonano badanie densytometryczne kości metodą absorpcjometrii promieniowania X o podwójnej energii (DXA).

Wyniki. Najczęściej obserwowano nawracające złamania kości, które stwierdzono u 100/123 (81%) badanych. Całkowita liczba złamań wynosiła od 0 do 40, nie stwierdzono jednakże znamienych statystycznie różnic w tym zakresie pomiędzy poszczególnymi typami. Deformacje kostne obecne były u 74/123 (60%) dzieci, w tym najczęściej u pacjentów z typem II i III. Spośród objawów pozaszkieletowych najczęściej obserwowano niebieskawe zabarwienie twardówek, które obecne było u 101/123 (82%) badanych. Dentinogenesis imperfecta rozpoznano jedynie u 28/123 (22%) pacjentów. Wykazano istotnie statystycznie niższą gęstość mineralną kości u chorych z typem III, najlepsze wskaźniki prezentowali natomiast pacjenci z typem I ($p < 0,05$).

Wnioski. 1. OI jest heterogenną grupą zaburzeń związanych ze zwiększoną predyspozycją do złamań, charakteryzującą się istotnym zróźnicowaniem objawów w poszczególnych typach tej choroby. 2. Jednoznaczne ustalenie rozpoznania oraz rokowania może sprawiać trudności u części pacjentów z uwagi na „nakładanie się” objawów niektórych typów OI (I i IV, II i III oraz III i IV) oraz modyfikujący wpływ wdrożonego leczenia.

S u m m a r y

Introduction. Osteogenesis imperfecta (OI) is a genetically determined bone dysplasia characterised among others by recurrent fractures and reduced bone mineral density.

Aim. The aim of the work is to compare clinical symptoms of various types of osteogenesis imperfecta and to present diagnostic problems based on the analysis of patients supervised by our Department.

Material and methods. Studies were performed in a group of 123 patients with the diagnosis of osteogenesis imperfecta (type I – 54 children, type II – 2, type III – 41, type IV – 26), aged between 1 week old and 18 years old, 58 girls and 65 boys. A survey regarding complaints present in patients, diagnostic tests performed so far and treatment applied as well paediatric and anthropometric examinations were performed. Moreover, a bone densitometry scan was performed using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA).

**Praca finansowana z funduszu statutowego nr 503/1-090-02/503-11-02 oraz w ramach grantu NN407 060 938.

Results. Recurrent bone fractures were observed in 100/123 (81%) subjects. The total number of fractures ranged between 0 and 40; however, there were no statistically significant differences regarding the absolute number of fractures between different types. Skeletal deformations were present in 70/123 (60%) subjects, and the most frequently in patients with type II and III. Bluish sclera were observed in 101/123 (82%) subjects. Dentinogenesis imperfecta was diagnosed only in 28/123 (22%) patients. Statistically significantly lower bone mineral density was demonstrated in patients with type III, and the best bone mineral density was observed in patients with type I ($p < 0.05$).

Conclusions. 1. Osteogenesis imperfecta is a heterogeneous group of skeletal disorders associated with increased predisposition to fractures, and characterised by significant variation of symptoms in individual types the disease. 2. Clear diagnosis and prognosis can be difficult in some patients, due to the “overlapping” of symptoms in some types of OI (I and IV, II and III, III and IV) and the modifying effect of implemented treatment.

WSTĘP

Wrodzona łamliwość kości (ang. *osteogenesis imperfecta* – OI) jest to dysplazja kostna charakteryzująca się między innymi nawracającymi złamaniami i zmniejszoną gęstością mineralną kości. Należy do chorób tkanki łącznej uwarunkowanych genetycznie, częstość jej występowania szacuje się na 6-7/100 000 urodzeń (1). Spowodowana jest ona najczęściej, bo aż w około 90% przypadków, mutacjami genu dla kolagenu typu I (*COL1A1*, rzadziej *COL1A2*), będącego głównym białkiem strukturalnym zewnątrzkomórkowej macierzy kości, skóry, ścięgien oraz ścian naczyń krwionośnych (2). W ostatnich latach dzięki intensywnemu rozwojowi nowych metod diagnostyki molekularnej, w tym sekwencjonowaniu całego genomu, dowiedziono, iż w niektórych przypadkach tej choroby gen kolagenu jest prawidłowy, natomiast objawy mogą być związane z defektem genu dla białek odpowiedzialnych za potranslacyjną modyfikację prekursorów kolagenu czy innych czynników uczestniczących w tworzeniu kości (3). Dlatego też aktualnie wśród przyczyn tej choroby wymieniane są również mutacje innych genów: *BMP1*, *CRTAP*, *LEPRE1*, *PP1B*, *SERP1NH1*, *SERPINF1*, *SP7*, *FKBP10*, *PLOD2*, *IFITM5*, *TMEM38B*, *WNT1*, a lista ta ulega z roku na rok wydłużeniu w związku z nowymi odkryciami (2-7).

Różnorodne nasilenie jej objawów genotypowych przejawia się od bardzo łagodnych po ciężkie, które zdecydowanie pogarszają jakość życia czy powodują przedwczesny zgon (8, 9). Najbardziej rozpowszechniona klasyfikacja wrodzonej łamliwości kości wyróżnia cztery jej typy kliniczne. Została ona zaproponowana w 1979 roku przez Silence'a (10) i do tej pory jest stosowana, pomimo kolejnych prób jej modyfikacji, w tym rozszerzania aż do kilkunastu typów choroby związanych z odmiennym podłożem genetycznym (11, 12). Wobec zadziwiającej złożoności podłoża molekularnego i jednocześnie dużej zmienności fenotypowej dla danego *loci* genowego mutacji, podczas konferencji International Skeletal Dysplasia Society w Bostonie w 2009 roku ustalono, iż klasyczne kryteria podziału według Silence'a są bardziej przydatne w praktyce klinicznej aniżeli genetyczne. Dlatego też dotychczasowy, powszechnie znany podział został implementowany do nowej klasyfikacji i według ostatnich zaleceń opu-

blikowanych w 2011 roku wyróżniamy: postać niedeformującą, która jest najczęstsza i najłagodniejsza (klasyczny typ I), postać letalną z licznymi złamaniami już w okresie płodowym (typ II), postępująco-deformującą o ciężkim przebiegu, w której złamania kości mogą występować już w okresie prenatalnym i prowadzą do licznych deformacji szkieletu (typ III), umiarkowaną, która cechuje się różnorodnością pod względem ciężkości i częstości złamań (typ IV) oraz postać ze zwapnieniem błon międzykostnych i/lub hipertroficzną tkanką kostną (typ V) (11, 13). Dla uproszczenia, wielu autorów, w tym nasz ośrodek, posługuje się nadal nomenklaturą cyfrową, która nie została wycofana.

Pomimo tych z założeń stosunkowo jasnych zasad klasyfikacji i wielu lat doświadczeń, w licznych sytuacjach klinicznych napotykamy na trudności diagnostyczne związane z różnorodną ekspresją objawów tej rzadkiej jednostki chorobowej. Do tej pory nie publikowano doniesień dotyczących pacjentów w warunkach polskich, dlatego też podjęto pracę, która prezentuje spostrzeżenia naszej Kliniki w tym zakresie.

CEL PRACY

Celem pracy jest pierwsza w populacji polskiej analiza porównawcza objawów klinicznych w poszczególnych typach wrodzonej łamliwości kości u dzieci i przedstawienie trudności diagnostycznych na podstawie oceny pacjentów znajdujących się pod opieką naszej Kliniki.

MATERIAŁ I METODY

Badaniami objęto 123 pacjentów z rozpoznaniem wrodzonej łamliwości kości w wieku od 1 tygodnia życia do 18 lat, 58 dziewcząt i 65 chłopców, pozostających pod opieką Kliniki Propedeutyki Pediatrii i Chorób Metabolicznych Kości Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Na wykonanie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetyki przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi (RNN/160/09/KE). Rodzice bądź opiekunowie prawni oraz pacjenci powyżej 13. roku życia zostali poinformowani o rodzaju, celu i zakresie badań i wyrazili pisemną zgodę na udział dziecka w badaniu.

Przeprowadzono badanie ankietowe uwzględniające wywiad dotyczący objawów chorobowych i dolegliwości ze strony układu mięśniowo-szkieletowego, w tym

przebytych złamań, a także prowadzonej uprzednio diagnostyki i stosowanego leczenia oraz występowania wrodzonej łamliwości kości u innych członków rodziny. W analizie uwzględniano złamania, które były uprzednio potwierdzone w badaniach obrazowych. Wykonano ponadto badanie lekarskie ze szczególnym uwzględnieniem nieprawidłowości w zakresie narządu ruchu, zaburzeń lokomocji i innych cech fenotypowych wrodzonej łamliwości kości. Przeprowadzono również pomiary antropometryczne długości (u pacjentów leżących i siedzących) lub wysokości (u pacjentów stojących) oraz masy ciała według ogólnie przyjętych metod badawczych. Niskorosłość rozpoznawano, gdy długość/wysokość ciała wynosiła poniżej 10 centyla dla wieku i płci.

Wykonano badanie densytometryczne kośćca metodą absorpcjometrii promieniowania X o podwójnej energii (DXA) aparatem Prodigy firmy GE Lunar (USA). Badanie przeprowadzono w projekcji Total body i AP Spine. Gęstość mineralną kości (ang. *bone mineral density* – BMD) interpretowano jako wskaźnik Z-score odnoszący się do średniej i odchylenia standardowego dla wieku i płci. U dzieci z niskorosłością wartości BMD interpretowano w stosunku do wieku wzrostowego i kostnego. W przypadku dzieci leczonych bisfosfonianami analizowano wskaźniki przed rozpoczęciem terapii. Obniżenie gęstości mineralnej rozpoznawano, gdy w co najmniej jednej projekcji wartość Z-score wynosiła $< -1,0$, w tym małą masę kostną, gdy wartość ta wynosiła $-2,0$ lub mniej.

W analizie statystycznej wykorzystano oprogramowanie Statistica 6.0. Stosowano metodę analizy wariancji i chi-kwadrat dla tablic wielodzzielczych. Pacjenci z OI typu II zostali wykluczeni z analizy porównawczej z powodu małej liczby badanych w tej grupie. Wyniki uznawano za znamienne statystycznie dla $p < 0,05$.

WYNIKI

Na podstawie przeprowadzonych badań OI typu I rozpoznano u 54 dzieci, typu II (postać dotychczas

uważaną za letalną) – u 2 pacjentów, III – u kolejnych 41, natomiast typu IV – u 26 dzieci. Charakterystykę demograficzną i antropometryczną badanych pacjentów przedstawiono w tabeli 1. Pacjenci z OI typu III byli grupą zdecydowanie młodszą, o mniejszej wysokości i masie ciała aniżeli dzieci z typem I i IV ($p < 0,05$).

Najczęściej stwierdzanym objawem ze strony szkieletu były nawracające (czyli co najmniej trzy) złamania kości, które dotyczyły 100/123 (81%) dzieci i objaw ten występował z podobną częstością we wszystkich badanych grupach (tab. 2). Całkowita liczba złamań przebytych w okresie postnatalnym wynosiła od 0 do 40, nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w zakresie sumarycznej ich liczby pomiędzy poszczególnymi typami wrodzonej łamliwości kości (ryc. 1). Drugim pod względem częstości objawem były deformacje kostne obecne u 74/123 (60%) badanych, w tym stwierdzane najczęściej u pacjentów z typem III (37/41; 90%; $p < 0,05$) oraz u dwojga dzieci (2/2; 100%) z typem II (tab. 2). Trzecim co do częstości objawem ze strony szkieletu były zaburzenia lokomocji (58/123; 47%), które stanowiły również typowy objaw OI typu III (38/41; 92%, $p < 0,05$) oraz typu II (2/2; 100%). Grupy pacjentów różniły się także istotnie częstością występowania niskorosłości, zaburzeń uwapnienia i deformacji kości czaszki, jak również złamań żeber – podobnie objawy te występowały najczęściej w typie III ($p < 0,05$) i II. Złamania prenatalne także były charakterystyczne dla OI II i III, gdyż rozpoznawano je wyłącznie w tym typie choroby ($p < 0,05$). Skolioza i nadmierna wiotkość stawów występowały z podobną częstością we wszystkich analizowanych typach OI ($p > 0,05$).

Spośród objawów pozaszkieletowych najczęściej obecne było niebieskie zabarwienie twardówek, które stwierdzono u 101/123 (82%) badanych. Obserwowano tendencję do częstszego występowania tego objawu w typach I i III w odniesieniu do IV, różnice te nie osiągnęły jednak istotności statystycznej

Tab. 1. Charakterystyka demograficzna i antropometryczna badanych pacjentów z uwzględnieniem poszczególnych typów OI

| Analizowana cecha | Wszyscy pacjenci N = 123 | OI I N = 54 | OI II N = 2 | OI III N = 41 | OI IV N = 26 | Analiza statystyczna różnic pomiędzy grupami* |
|--|---|--|--|---|---|---|
| Płeć: M F | 65 58 | 30 24 | 2 0 | 18 23 | 15 11 | $p = 0,07$ |
| Wiek (lata): Średnia \pm SD Mediana (kwartył 25-75) Zakres | 5,1 \pm 5,3 3 (0,16-9) 1 tydzień-18 lat | 6 \pm 4,7 5 (2-10) 3 miesiące-16 lat | Pt1 (BD) 3 lata Pt2 (RW) 6 miesięcy | 2 \pm 4,3 0,08 (0,08-0,32) 1 tydzień-18 lat | 8,5 \pm 5,5 8,5 (4-13) 1 tydzień-16 lat | $p = 0,0003^{**}$ |
| Wysokość ciała (cm): Średnia \pm SD Mediana (kwartył 25-75) | 106 \pm 29,5 106 (84-130) | 112 \pm 30,6 111 (95-132) | Pt1 (BD) 70 cm (< 3 pc) Pt2 (RW) 56 cm (< 3 pc) | 77 \pm 18,9 76 (62-94) | 119 \pm 26,9 123 (89-142) | $p = 0,00003^{**}$ |
| Masa ciała (kg): Średnia \pm SD Mediana (kwartył 25-75) | 22 \pm 18,2 17 (11-27) | 25 \pm 17,6 18 (15-35) | Pt1 (BD) 7,4 kg (< 3 pc) Pt2 (RW) 5,2 kg (< 3 pc) | 9 \pm 5,4 9 (5-12) | 29 \pm 22,5 26 (12-38) | $p = 0,001^{**}$ |

*pacjenci z OI typu II zostali wykluczeni z analizy statystycznej z powodu małej liczby badanych w tej grupie

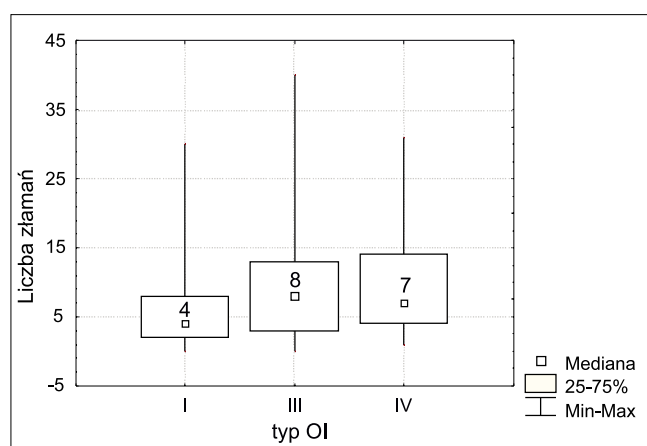
** $p < 0,05$

Tab. 2. Charakterystyka kliniczna badanych pacjentów z uwzględnieniem częstości występowania poszczególnych objawów w różnych typach OI – liczba pacjentów (%) z występowaniem danego objawu choroby

| Analizowana cecha | Wszyscy pacjenci N = 123 | OI I N = 54 | OI II N = 2 | OI III N = 41 | OI IV N = 26 | Analiza statystyczna różnic pomiędzy grupami* |
|---|-----------------------------|---------------------------|-----------------|------------------------|---------------------------|---|
| Objawy szkieletowe | | | | | | |
| Złamania prenatalne | 35/123 (28%) | 0/54 (0%) | 2/2 (100%) | 33/41 (80%) | 0/26 (0%) | p = 0,00001** |
| Nawracające złamania (≥ 3 złamań kości) | 100/123 (81%) | 40/54 (74%) | 2/2 (100%) | 34/41 (82%) | 24/26 (92%) | p > 0,05 |
| Złamania żeber | 22/123 (17%) | 3/54 (5%) | 2/2 (100%) | 16/41 (39%) | 1/26 (3%) | p = 0,003** |
| Złamania kręgow | 11/123 (8%) | 6/54 (11%) | 0/2 (0%) | 1/41 (2%) | 4/26 (15%) | p > 0,05 |
| Deformacje kostne | 74/123 (60%) | 19/54 (35%) | 2/2 (100%) | 37/41 (90%) | 16/26 (61%) | p = 0,00001** |
| Deformacja/zaburzenia uwapnienia kości czaszki | 50/123 (40%) | 3/54 (5%) | 2/2 (100%) | 38/41 (92%) | 7/26 (26%) | p = 0,00001** |
| Skolioza | 43/123 (34%) | 20/54 (37%) | 1/2 (50%) | 14/41 (34%) | 8/26 (30%) | p > 0,05 |
| Niskorosłość | 59/123 (47%) | 14/54 (25%) | 2/2 (100%) | 31/41 (75%) | 12/26 (46%) | p = 0,0001** |
| Nadmierna wiotkość stawów | 22/123 (17%) | 13/54 (24%) | 0/2 (0%) | 4/41 (9%) | 5/26 (19%) | p > 0,05 |
| Zaburzenia lokomocji | 58/123 (47%) | 7/54 (12%) | 2/2 (100%) | 38/41 (92%) | 11/26 (42%) | p = 0,00001** |
| Obniżenie gęstości mineralnej kości Z-score BMD < -1 do -2 Z-score BMD ≤ -2 | 12/57 (21%) 39/57 (68%) | 9/30 (30%) 17/30 (56%) | nie analizowano | 0/9 (0%) 9/9 (100%) | 3/18 (16%) 13/18 (72%) | p = 0,01** p = 0,01** |
| Objawy pozaszkieletowe | | | | | | |
| Niebieskawe zabarwienie twardówek | 101/123 (82%) | 48/54 (88%) | 2/2 (100%) | 33/41 (80%) | 18/26 (69%) | p > 0,05 |
| <i>Dentinogenesis imperfecta</i> | 28/123 (22%) | 9/54 (16%) | 0/2 (0%) | 12/41 (29%) | 7/26 (26%) | p > 0,05 |
| Przepukliny pachwinowe | 17/123 (13%) | 4/54 (7%) | 0/2 (0%) | 13/41 (31%) | 0/26 (0%) | p = 0,01** |
| Inne dane z wywiadu | | | | | | |
| Występowanie OI w rodzinie | 44/123 (35%) | 39/54 (72%) | 0/2 (0%) | 2/41 (4%) | 3/26 (11%) | p = 0,001** |
| Rozpoznanie OI potwierdzone w badaniu genetycznym | 16/123 (13%) | 10/54 (18%) | 1/2 (50%) | 3/41 (7%) | 2/26 (7%) | p > 0,05 |
| Leczenie bisfosfonianami | 60/123 (48%) | 12/54 (22%) | 2/2 (100%) | 33/41 (80%) | 13/26 (50%) | p = 0,0001** |

*pacjenci z OI typu II zostali wykluczeni z analizy statystycznej z powodu małej liczby badanych w tej grupie

**p < 0,05

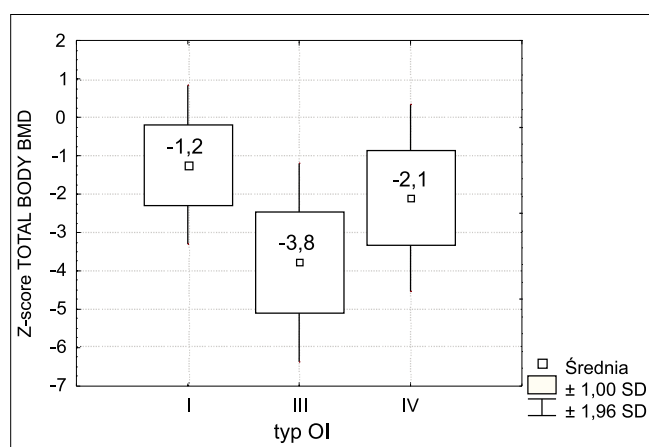
**Ryc. 1.** Mediana sumarycznej liczby przebytych złamań u pacjentów z poszczególnymi typami OI. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (p > 0,05). Pacjenci z OI typu II zostali wykluczeni z analizy statystycznej z powodu małej liczby badanych w tej grupie

– p > 0,05 (tab. 2). *Dentinogenesis imperfecta* rozpoznano jedynie u 28/123 (22%) pacjentów, z podobną częstością we wszystkich typach OI (tab. 2). Przepukliny pachwinowe występowały u 17/123 (14%) bada-

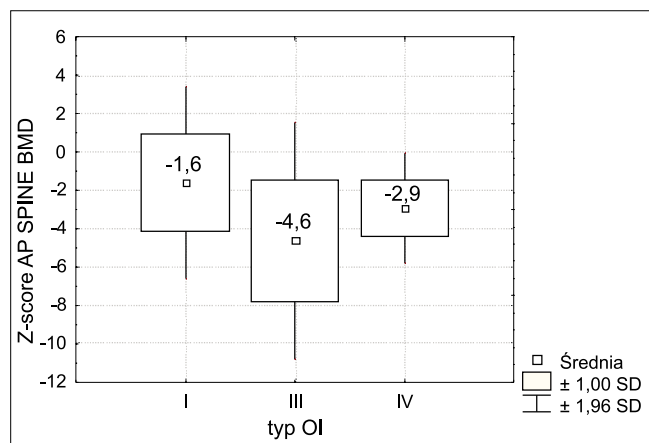
nych, w tym zdecydowanie częściej, bo u 13/41 (31%) z OI typu III (p < 0,05; tab. 2). U żadnego z naszych pacjentów nie stwierdzono zaburzeń słuchu.

Na podstawie danych z wywiadu ustalono, iż choroba występowała uprzednio w rodzinie u 44/123 (35%) dzieci, przy czym zdecydowanie najczęściej w typie I OI (39/54; 72%), a w typach III i IV u pojedynczych pacjentów i różnice te były istotne statystycznie (p < 0,05; tab. 2). Wcześniejsze badania genetyczne były możliwe do przeprowadzenia jedynie w ograniczonym zakresie, między innymi w ramach prowadzonych w Klinice badań naukowych (nr grantu NN407060938), i dotyczyły oceny genu *COL1A1* u 26/123 (21%) dzieci, a mutację tego genu potwierdzono u 16/123 (13%) badanych pacjentów, co stanowiło 16/26 (61%) spośród tych, u których analizowano *COL1A1* (tab. 2). Z uwagi na ciężki przebieg choroby, leczenia bisfosfonianami wymagało 60/123 (48%) pacjentów, najczęściej z typem II (2/2; 100%), III (33/41; 80%) i IV (13/26; 50%), a tylko 12/54 (22%) z typem I (różnice te były istotne statystycznie – p < 0,05) (tab. 2). U większości dzieci leczonych bisfosfonianami (53/60; 88%) stosowano terapię pamidronianem.

Gęstość mineralna kośćca była możliwa do oceny metodą DXA u 79/123 (64%) badanych, przy czym wskaźnik Z-score dla BMD analizowany był u 57/123 (46%). U pozostałych 21/123 (17%) nie było możliwości wyliczenia wskaźnika Z-score z powodu braku wartości referencyjnych dla dzieci poniżej 5. roku życia. Obniżenie wskaźnika Z-score poniżej -1,0 stwierdzono u 51/57 (89%) badanych, w tym u 39/57 (68%) był on niższy lub równy -2,0, co odpowiada kryterium rozpoznania małej masy kostnej. Jedynie u 6/57 (10%) gęstość mineralna kośćca była prawidłowa. Wykazano istotnie statystycznie niższą średnią gęstość mineralną kości wyrażoną jako wskaźnik Z-score w projekcji Total body i Spine u pacjentów z typem III OI, najlepsze wskaźniki Z-score gęstości mineralnej prezentowali natomiast pacjenci z typem I OI ($p < 0,05$; ryc. 2 i 3).



Ryc. 2. Średnia wartość wskaźnika Z-score dla gęstości mineralnej kości w projekcji Total body u pacjentów z poszczególnymi typami OI. Stwierdzono istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami ($p = 0,00005$). Pacjenci z OI typu II zostali wykluczeni z analizy statystycznej z powodu małej liczby badanych w tej grupie



Ryc. 3. Średnia wartość wskaźnika Z-score dla gęstości mineralnej kości w projekcji AP Spine u pacjentów z poszczególnymi typami OI. Stwierdzono istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami ($p = 0,04$). Pacjenci z OI typu II zostali wykluczeni z analizy statystycznej z powodu małej liczby badanych w tej grupie

DYSKUSJA

Rozpoznanie wrodzonej łamliwości kości oparte jest przede wszystkim na danych z wywiadu, badaniu

przedmiotowym oraz niezbędnych zdjęciach rentgenowskich, w tym, w przypadku noworodka, rtg całego ciała – babygram (9). Diagnostyka molekularna, chociaż na świecie polecana, jest trudno dostępna w warunkach polskich (4, 8, 12). Według naszej analizy była ona możliwa do przeprowadzenia w ograniczonym zakresie (tylko ocena genu *COL1A1*, bez *COL1A2* i genów recesywnych) jedynie u 21% badanych, a mutację udało się potwierdzić tylko u 13% dzieci. Sprawia to, iż w polskich realiach rozpoznanie choroby opiera się przede wszystkim na danych klinicznych.

Chorzy na wrodzoną łamliwość kości prezentują między innymi: nawracające złamania, deformacje kostne, obniżoną wysokość ciała, nadmierną wiotkość stawów, skłonność do przepuklin, niebieskie zabarwienie twardówek, upośledzenie słuchu, niepełne tworzenie zębiny (14). Nie każdy chory przejawia wszystkie z wyżej wymienionych cech. Ich występowanie oraz nasilenie objawów zależą od typu wrodzonej łamliwości kości, który z kolei uwarunkowany jest określonym defektem genetycznym. W piśmiennictwie opisywana jest duża zmienność przebiegu klinicznego nawet w ramach poszczególnych typów (15), co stwierdzono również w niniejszej pracy. Co więcej, nawet osoby z identycznym podłożem genetycznym występującym w rodzinach z OI prezentują zmienną ekspresję objawów choroby (2). Zagadnienie to jest do tej pory niewyjaśnione i pozostaje nadal przedmiotem dociekań naukowych. Heterogenność objawów tej choroby sprawia, iż stanowi ona pewne kontinuum i w niektórych przypadkach rozpoznanie nie jest jednoznaczne. W praktyce obserwujemy bowiem „nakładanie się” objawów klinicznych typu I i IV, II i III, III i IV, a spostrzeżenia takie opisują również inni autorzy (15). W takich sytuacjach bardzo trudno jest ustalić również dalsze rokowanie. Tym niemniej warto zauważyć, iż wcześniejsze występowanie choroby w rodzinie wydaje się być korzystnym czynnikiem prognostycznym, gdyż w takiej sytuacji w naszych badaniach u niemal wszystkich pacjentów rozpoznano OI typu I, czyli najłagodniejszą postać choroby. Z kolei za niekorzystny czynnik rokowniczy mogą być uznane złamania prenatalne, gdyż w takich przypadkach rozpoznawaliśmy wyłącznie ciężką, postępująco-deformującą postać choroby, czyli OI typu III lub, do tej pory uznawaną za letalną, OI typu II. Podobne obserwacje prezentowane są w piśmiennictwie przez większość autorów (14, 16), aczkolwiek pojedyncze doniesienia wskazują na możliwość ujawnienia prenatalnego objawów u niektórych pacjentów z typem IV i I, ale zdarza się to sporadycznie i rozpoznanie w takiej sytuacji jest niepewne (15).

Najczęściej występującym objawem szkieletowym były nawracające złamania, które dotyczyły ponad 80% pacjentów. Podobnie jak to jest opisywane w piśmiennictwie, liczba złamań była bardzo różna (14), niektórzy pacjenci przeżyli nawet kilkadziesiąt złamań i w tych sytuacjach rozpoznanie choroby było jednoznaczne. Należy również zwrócić uwagę, iż z drugiej strony u około 20% pacjentów nie stwierdzono nawra-

cających złamań, czyli obecność tego objawu nie jest warunkiem koniecznym do postawienia rozpoznania. W tych przypadkach obecne były inne cechy fenotypowe OI i często, zwłaszcza u dzieci z OI I, dodatni wywiad rodzinny w kierunku tej choroby.

Zwracał również uwagę brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy liczbą złamań w poszczególnych typach różniących się ciężkością przebiegu choroby. We wcześniejszych badaniach epidemiologicznych różnice te były bardzo wyraźne (17). Zmiana ta prawdopodobnie częściowo wynika z modelującego przebiegu klinicznego, przeciwwłamaniowego efektu leczenia stosowanych od lat 90. ubiegłego wieku bisfosfonianów, jak również nowoczesnych metod leczenia zabiegowego (18-20). Zgodnie z aktualnymi zaleceniami w piśmiennictwie, jak również w naszej grupie pacjentów, leczenie to było częściej wdrażane w cięższych typach (II, III i IV), co modyfikowało przebieg choroby i zmniejszyło różnice pomiędzy liczbą złamań w poszczególnych postaciach OI, jak również miało niewątpliwie wpływ na wydłużenie czasu życia u pacjentów z typem II, uznawanym do tej pory za letalny już w okresie noworodkowym. Ponadto, brak istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie liczby złamań może wynikać z faktu, iż przedmiotem oceny była w tym przypadku całkowita liczba przebytych dotychczas złamań, a dzieci z OI III były grupą młodszą, co mogło wpłynąć na względne zaniżenie sumarycznej ich liczby związane z krótszym okresem obserwacji u tych pacjentów.

Kolejnym częstym objawem szkieletowym są deformacje kostne – występowały one u 60% badanych, najczęściej w typie III (90%) i II (2/2; 100%). Różnice pomiędzy grupami były znamienne statystycznie, w tym zakresie nie obserwowano istotnego korzystnego wpływu leczenia bisfosfonianami częściej stosowanego w tej grupie. Prawdopodobnie związane jest to z faktem, iż większość deformacji kostnych powstaje już w okresie prenatalnym (16), czyli przed możliwością rozpoczęcia terapii. Podobnie można tłumaczyć deformacje i zaburzenia uwapnienia kości czaszki obserwowane zdecydowanie częściej u dzieci z OI typu III i wybitnie nasilone u dzieci z OI typu II. Występują one od urodzenia i rozwijają się głównie w pierwszych miesiącach życia, czyli wtedy kiedy lek, nawet jeśli jest wdrożony, nie osiąga jeszcze pełnego efektu terapeutycznego.

Zaburzenia lokomocji stanowią poważny problem kliniczny w tej grupie chorych i pogarszają jakość życia pacjentów (21). Występowały one średnio u co drugiego dziecka (47%), przy czym najczęstsze i najcięższe zaburzenia dotyczyły pacjentów z typem III i II. Nadzieję budzi fakt, iż kilkoro dzieci z typem III, wprawdzie z opóźnieniem, a także z pomocą intensywnego leczenia i rehabilitacji, ale rozpoczęło jednak samodzielne chodzenie.

Charakterystyczne objawy pozaszkieletowe, takie jak niebieskawe zabarwienie twardówek czy *dentinogenesis imperfecta*, ułatwiają postawienie rozpoznania

już po przeprowadzeniu wywiadu i badania przedmiotowego, bez wykonywania jakichkolwiek badań dodatkowych. Częstość występowania obu tych objawów w piśmiennictwie szacuje się na około 50% (22), jednak w naszych badaniach odsetki tych objawów były inne.

Niebieskawe lub szarawe zabarwienie twardówek związane jest z ich ścięnczeniem i zwiększeniem przejrzystości wynikającym ze zmniejszonej ilości czy nieprawidłowej budowy macierzy kolagenowej (23). Jest ono, według danych literaturowych, cechą typową zwłaszcza dla najłagodniejszej postaci choroby (15) i podobną tendencję obserwowaliśmy w prezentowanych badaniach, gdyż odnotowano jego występowanie z częstością około 90% w OI typu I. Jednakże ogółem u wszystkich dzieci objaw ten występował częściej aniżeli opisywano w piśmiennictwie, bo aż u ponad 80% badanych, co może świadczyć o tym, iż pacjenci bez tego objawu pozostają w naszej populacji niezdiagnozowani jako OI. Należy więc pamiętać i popularyzować wiedzę o tym, iż brak tego objawu absolutnie nie wyklucza rozpoznania choroby.

Podobnie należy interpretować objaw *dentinogenesis imperfecta*, który jest związany z niepełnym tworzeniem zębiny, cienkością i kruchością szkliwa i manifestuje się zmianą zabarwienia uzębienia, zarówno mlecznego, jak i stałego, na kolor szaro-brązowy lub bursztynowy (22). Jest on również objawem niestałym i jego brak nie przemawia przeciwko OI. W naszych badaniach stwierdzono go jedynie u 22% chorych, czyli mniej aniżeli według danych literaturowych, co prawdopodobnie częściowo wynika z tego, iż u wielu naszych pacjentów badanie było przeprowadzone w pierwszych miesiącach życia, czyli przed rozpoczęciem ząbkowania.

Niedosłuch w przebiegu OI wynika z uszkodzenia narządu słuchu w związku ze zmianami naczyńiowymi, nieprawidłową budową kosteczek słuchowych oraz więzadeł utrzymujących te kosteczki i błony bębenkowe, a także uszkodzeniem strzemiączka (24). W niniejszej pracy nie stwierdzono tego objawu u żadnego z badanych dzieci, co najprawdopodobniej wynika z faktu, iż ujawnia się on zwykle po 20. roku życia (14). Tym niemniej należy pamiętać o regularnym kontrolowaniu słuchu również u młodszych pacjentów, rutynowe badania audiologiczne zalecane są już u dzieci od 3.-4. roku życia (24).

Cechą charakterystyczną OI wykrywaną w badaniu densytometrycznym jest obniżona gęstość mineralna kości, którą stwierdzono u większości badanych przez nas pacjentów. Częste występowanie tego objawu opisywane jest również w piśmiennictwie (19, 20, 22, 25). Nasilenie obniżenia masy kostnej było w badanej grupie dzieci zgodne z powszechnie znanym rozkładem ciężkości przebiegu choroby, czyli typ I < typ IV < typ III < typ II (26). Największe obniżenie prezentowali pacjenci z najcięższym typem schorzenia (OI III), następnie z umiarkowanym (OI IV), a najmniejsze chorzy z typem najłagodniejszym (OI I); badanie to nie

było analizowane u dwojga naszych pacjentów z typem II. U dzieci poniżej 5. roku życia problemem pozostawała interpretacja wyniku z uwagi na brak wartości referencyjnych dla tej grupy wiekowej. Jednakże również w tym okresie zalecane są badania gęstości mineralnej, gdyż stanowią one punkt odniesienia dla kolejnego badania u danego pacjenta, oceniającego progresję choroby czy efekt terapeutyczny stosowanego leczenia. Wyniki takich badań pomagają również w ustaleniu rozpoznania i prognozy dalszego rozwoju indywidualnego pacjenta.

WNIOSKI

1. OI jest heterogenną grupą zaburzeń związanych ze zwiększoną predyspozycją do złamań, charakteryzującą się istotnym zróżnicowaniem objawów w poszczególnych typach tej choroby.
2. Jednoznaczne ustalenie rozpoznania oraz rokowania może sprawiać trudności u części pacjentów, z uwagi na „nakładanie się” objawów niektórych typów OI (I i IV, II i III oraz III i IV) oraz modyfikujący wpływ wdrożonego leczenia.

PIŚMIENNICTWO

1. van Dijk FS, Pals G, Van Rijn RR et al.: Classification of Osteogenesis Imperfecta revisited. *Eur J Med Genet* 2010; 53: 1-5.
2. Rauch F, Lalic L, Roughley P, Glorieux FH: Relationship between genotype and skeletal phenotype in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 1367-1374.
3. Pyott SM, Tran TT, Leistriz DF et al.: WNT1 mutations in families affected by moderately severe and progressive recessive osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet* 2013; 92: 590-597.
4. Byers PH, Krakow D, Nunes ME et al.: Genetic evaluation of suspected osteogenesis imperfecta. *Genet Med* 2006; 8: 383-388.
5. Fahiminiya S, Majewski J, Mort J et al.: Mutations in WNT1 are a cause of osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 2013; 50: 345-348.
6. Laine CM, Joeng KS, Campeau PM et al.: WNT1 mutations in early-onset osteoporosis and osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 2013; 368: 1809-1816.
7. Keupp K, Beleggia F, Kayserili H et al.: Mutations in WNT1 cause different forms of bone fragility. *Am J Hum Genet* 2013; 92: 565-574.
8. Tarnowski M, Sieroń AL: Wrodzona łamliwość kości – etiologia, charakterystyka, metody leczenia dzisiaj i w przyszłości. *Wiadomości Lekarskie* 2008; LXI: 166-172.
9. Michałus I, Jakubowska-Pietkiewicz E, Rusińska A, Chlebna-Sokół D: Wrodzona łamliwość kości jako stan zagrożenia życia noworodka. *Postępy Neonatologii* 2012; 2: 52-56.
10. Silience DO, Senn A, Danks DM: Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1979; 16: 101-116.
11. Silience D: Osteogenesis imperfecta 2011. 11th International Conference on Osteogenesis Imperfecta 2nd-5th October 2011, Dubrovnik, Croatia, Abstract Book: 18.
12. van Dijk FS, Dalgleish R, Malfait F et al.: Clinical utility gene card for: osteogenesis imperfecta. *Eur J Hum Genet* 2013; 21. DOI: 10.1038/ejhg.2012.210.
13. Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C et al.: Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *Am J Med Genet A* 2011; 155A: 943-968.
14. Mitchell C, Patel V, Amirfeyz R, Gargan M: Osteogenesis imperfecta. *Current Orthopaedics* 2007; 21: 236-241.
15. van Dijk FS, Cobben JM, Kariminejad A et al.: Osteogenesis Imperfecta: A Review with Clinical Examples. *Mol Syndromol* 2011; 2: 1-20.
16. Krakow D, Lachman RS, Rimoin DL: Guidelines for the prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasias. *Genet Med* 2009; 11: 127-133.
17. Byers PH, Steiner RD: Osteogenesis imperfecta. *Annu Rev Med* 1992; 43: 269-282.
18. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H et al.: Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 1998; 339: 947-952.
19. Kok DJ, Uiterwaal CS, Van Dongen AJ et al.: The interaction between Sillence type and BMD in osteogenesis imperfecta. *Calcif Tissue Int* 2003; 73: 441-445.
20. Phillipi CA, Remington T, Steiner RD: Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 4: CD005088.
21. Engelbert RH, Uiterwaal CS, Gulmans VA et al.: Osteogenesis imperfecta in childhood: prognosis for walking. *J Pediatr* 2000; 137: 397-402.
22. Biria M, Abbas FM, Mozaffar S, Ahmadi R: Dentinogenesis imperfecta associated with osteogenesis imperfecta. *Dent Res J* 2012; 9: 489-494.
23. Ben Amor M, Rauch F, Monti E, Antoniazzi F: Osteogenesis imperfecta. *Pediatr Endocrinol Rev* 2013; 10: 397-405.
24. Swinnen FK, Coucke PJ, De Paepe AM et al.: Osteogenesis Imperfecta: the audiological phenotype lacks correlation with the genotype. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 88. DOI: 10.1186/1750-1172-6-88.
25. Kok DH, Sakkars RJ, Puijts HE et al.: Bone mineral density in developing children with osteogenesis imperfecta. *Acta Orthop* 2013; 84: 431-436.
26. Galicka A: Mutations of noncollagen genes in osteogenesis imperfecta-implications of the gene products in collagen biosynthesis and pathogenesis of disease. *Postępy Hig Med Dośw* 2012; 66: 359-371.

otrzymano/received: 01.09.2016
zaakceptowano/accepted: 22.09.2016