

©Borgis

*Elżbieta Jakubowska-Pietkiewicz¹, Wanda Siemiątkowska-Stengert², Danuta Chlebna-Sokół¹

Wrodzona łamliwość kości typu II – korzystne zmiany w diagnostyce i leczeniu. Opis przypadku**

Type II osteogenesis imperfecta – favourable changes in diagnostics and treatment. Case report

¹Klinika Propedeutyki Pediatrii i Chorób Metabolicznych Kości, I Katedra Pediatrii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. med. Danuta Chlebna-Sokół

²Oddział Kliniczny Intensywnej Terapii i Anestezjologii, II Katedra Pediatrii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
p.o. Kierownika Oddziału: dr med. Wanda Siemiątkowska-Stengert

Słowa kluczowe

wrodzona łamliwość kości typu II

Keywords

osteogenesis imperfecta type II

Konflikt interesów Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres/address:

*Elżbieta Jakubowska-Pietkiewicz
Klinika Propedeutyki Pediatrii i Chorób
Metabolicznych Kości
I Katedra Pediatrii
UM w Łodzi
ul. Sporna 36/50, 91-738 Łódź
tel./fax +48 (42) 617-77-15
elzbieta.jakubowska-pietkiewicz@office365.
umed.pl

Streszczenie

Wrodzona łamliwość kości to dysplazja kostna charakteryzująca się zwiększoną kruchością kości prowadzącą do złamań i deformacji kostnych oraz małą masą kostną. Najczęściej stosowana klasyfikacja Sillence'a wyróżnia cztery jej typy: od postaci I – łagodnej, poprzez II – letalną, III – postępująco-deformującą oraz IV – o średniej liczbie złamań. Postęp biologii molekularnej wskazuje, że u podstawy choroby leży przede wszystkim mutacja w genie dla kolagenu typu I (*COL1A1*, *COL1A2*, 90%) a także w 10% w innych lokalizacjach: *LEPRE1*, *WNT1*, *CRTAP*, *FKPB10*, *PPIB*, *BMP1*. Początek diagnostyki to okres płodowy, następnie ocena przebiegu klinicznego i badania radiologiczne. W leczeniu stosowane są przede wszystkim: zaopatrzenie i zabiegi ortopedyczne, farmakoterapia objawowa bisfosfonianami oraz rehabilitacja.

Celem pracy jest przedstawienie diagnostyki i leczenia, z włączeniem intensywnej opieki medycznej oraz opieki hospicyjnej, 3-letniego chłopca z wrodzoną łamliwością kości typu II. Zwrócono uwagę na ewolucję w diagnostyce i terapii oraz konieczność wielospecjalistycznej współpracy, która zmienia przebieg kliniczny i rokowanie w letalnej postaci wrodzonej łamliwości kości.

S u m m a r y

Osteogenesis imperfecta (OI) is a form of bone dysplasia characterised by increased bone fragility leading bone fractures and deformities as well as low bone mass. The most often applied, Sillence's classification, identifies 4 OI types: starting with I – mild, type II – lethal perinatal, III – progressively deforming and IV – with average number of bone fractures.

Research progress in the field of molecular biology indicates that the major cause of the disease is type I collagen gene mutation (*COL1A1*, *COL1A2*, 90% of cases); the remaining 10% of mutations are localised within *LEPRE1*, *WNT1*, *CRTAP*, *FKPB10*, *PPIB*, *BMP1* genes.

The diagnostic starts during the prenatal period, the clinical course of disease is observed and radiology examinations are performed. The treatment involves mainly conservative and surgical orthopaedic procedures, symptomatic bisphosphonate pharmacotherapy and rehabilitation.

The aim of this paper is to present diagnostics and treatment, including intensive medical and hospice care, in 3 years old boy diagnosed with type II OI. Evolution in both diagnostics and therapy as well as the necessity for multidisciplinary cooperation, which changes clinical course and prognosis for lethal IO, were highlighted.

WSTĘP

Wrodzona łamliwość kości (ang. *osteogenesis imperfecta* – OI) jest rzadkim, genetycznie uwarunkowa-

nym schorzeniem, które prowadzi przede wszystkim do zwiększonej kruchości kości, złamań i deformacji kostnych, małej masy kostnej, niebieskiego zabarwie-

**Praca częściowo finansowana z funduszu Uniwersytetu Medycznego Nr 503/1-090-02/503-11-02.

nia twardek, nieprawidłowości uzębienia oraz utraty słuchu. Każda z czterech postaci według Sillence'a może prowadzić do niepełnosprawności narządów ruchu. Podstawami klasyfikacji OI na cztery typy są: analiza wywiadu, ocena objawów klinicznych, badanie radiologiczne oraz genetyczne (1-4). Na podstawie zdjęcia rentgenowskiego letalna postać, z licznymi złamaniami kości w okresie płodowym, została podzielona na: IIA, w której kości długie są krótkie, szerokie i zgięte, piszczelowe kątowo ustawione, a żebra w całości „paciorkowate” oraz IIB – z prawidłowymi lub częściowo „paciorkowatymi” żebrami i IIC – z długimi, smukłymi kośćmi długimi, zniekształconymi barkami oraz wąskimi paciorkowatymi żebrami (5, 6). Zwiększona kruchość kości związana jest z mutacjami w genach, przede wszystkim dla kolagenu typu I: *COL1A1*, *COL1A2* oraz wielu innych: *LEPRE1*, *WNT1*, *CRTAP*, *FKPB10*, *PIIB*, *BMP1*, *PLOD2*, *SP7* oraz obniżoną gęstością mineralnej kości (2-4, 7). Leczenie zatem jest objawowe, wielospecjalistyczne (ortopedyczne, rehabilitacyjne, farmakologiczne), a jego celem jest zmniejszenie liczby złamań i poprzez to ograniczenie deformacji kostnych i poprawa jakości życia pacjentów (2-5).

Celem pracy jest przedstawienie procesu diagnostyczno-leczniczego chłopca z II typem wrodzonej łamliwości kości oraz podkreślenie postępu, jaki dokonał się w myśleniu i działaniu na rzecz pacjentów z chorobami genetycznie uwarunkowanymi.

OPIS PRZYPADKU

Obecnie 3-letni chłopiec młodych, zdrowych rodziców, urodził się z CI PI w 41. tygodniu ciąży cięciem cesarskim z powodu miednicowego położenia płodu, z masą ciała 2900 g i punktacją w skali Apgar 8/9. Z wywiadu położniczego wiadomo, że na podstawie badania ultrasonograficznego w 23. tygodniu ciąży wysunięto podejrzenie dysplazji kostnej ze złamaniami kości. W badaniu przedmiotowym po urodzeniu stwierdzono zaburzenia proporcji ciała: dużą głowę, miękkie, pergaminowate kości czaszki, szerokie szwy czaszkowe, niebieskie twardek, wąską klatkę piersiową oraz krótkie łukowato wygięte kończyny dolne i górne. Obecna była patologiczna ruchomość kości podudzia prawego, obustronne wnetrostwo, nie obserwowano spontanicznej aktywności ruchowej. W badaniu radiologicznym całego ciała (babygram) opisano stan po przebytych licznych złamaniami kości długich (ramieniowych, obu kości przedramion, udowych, piszczelowych oraz strzałkowych), obu łopatek, obojczyków oraz prawie wszystkich żeber (ryc. 1). W 5. dobie życia stwierdzono u noworodka zapalenie płuc o etiologii RSV, co doprowadziło do niewydolności oddechowej i konieczności wentylacji mechanicznej. Pobyt w oddziałach intensywnej opieki medycznej trwał łącznie 11 miesięcy. W tym czasie dziecko oddychało kolejno z pomocą respiratora, następnie z użyciem techniki CPAP i BiPAP, aktualnie korzysta z respiratora domowego fundacji Sue Ryder. W 5. mie-

siącu życia wykonano tracheotomię, a w 6. założono gastrostomię przezskórną. Liczne złamania unieruchamiano, czterokrotnie stosowano antybiotykoterapię z powodu infekcji dróg oddechowych. W 2. miesiącu życia, po uzyskaniu świadomej zgody rodziców, rozpoczęto objawowe, niestandardowe leczenie wrodzonej łamliwości kości pamidronianem sodu. Lek podawano zgodnie z danymi z piśmiennictwa, co oznacza cykliczne wlewy przez 3 kolejne dni. Częstość cykli jest zmienna i wynosi w pierwszym roku życia – co 2 miesiące, w 2.-3. r.ż. – co trzy miesiące, a następnie co 4 miesiące. Pojedyncza dawka leku zależy od masy ciała i wieku dziecka (8, 9). Do chwili obecnej podano łącznie 13 cykli leczenia pod kontrolą wskaźników biochemicznych. Podczas każdego cyklu obserwowano zwiększone wydalanie fosforu z moczem (zarówno przed podażem, jak i po podażu leku) oraz w 3. dobie I, III, X i XI cyklu – bezobjawową hipokalcemię. Monitorowano także stężenie metabolitu wątrobowego witaminy D (ng/ml, 1 ng/ml = 2,5 mmol/l) i modyfikowano jej podaż doustną. Dziecko otrzymywało od 2000 IU witaminy D/dobę do 400 IU 2 razy w tygodniu w zależności od stężenia 25(OH)D w surowicy (wyniki badań i dawkowanie witaminy D u autorów pracy) (ryc. 2). W czasie stosowanego leczenia po wypisaniu chłopca do domu zaobserwowano kilka nowych złamań kości długich (informacje z wywiadu) – ostatnie kości udowej prawej po XII cyklu leczenia. Potwierdzono je badaniem ultrasonograficznym. W 23. miesiącu życia, zgodnie z wytycznymi ISCD (International Society for Clinical Densitometry), wykonano u chłopca badanie densytometryczne w opcji Infant, gęstość mineralna kości (ang. *bone mass density* – BMD) w programie całego ciała (ang. *total body less head* – TBLH) wynosiła 0,536 g/cm² (10). Do chwili obecnej dziecko nie było leczone ortopedycznie (korekcja osi kończyn), jest natomiast pod ambulatoryjną opieką genetyczną – diagnostyka molekularna w toku, gastrologiczną, laryngologiczną i rehabilitacyjną. Mimo niepełnosprawności narządów ruchu (liczne zniekształcenia i skrócenie kości kończyn, spłaszczenie potylicy), tracheotomii, gastrostomii oraz opóźnienia rozwoju psychoruchowego i somatycznego (masa ciała wynosi 8,0 kg > 3 centyla) chłopiec rozwija się prawidłowo pod względem intelektualnym i społecznym.

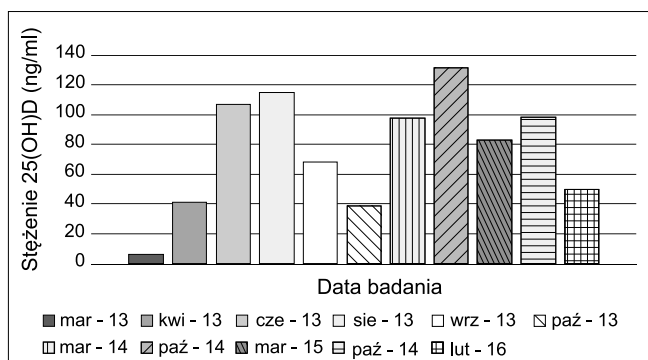
DYSKUSJA

Wrodzona łamliwość kości (OI) to heterogeny pod względem klinicznym i genetycznym zespół chorób rzadkich, których wspólną cechą jest upośledzona synteza kolagenu typu I lub, znacznie rzadziej, innych białek kostnych (1-7).

Zgodnie z międzynarodową klasyfikacją chorób rzadkich OI typu II (ORPHA 216804) jest zaliczona do postaci letalnych i występuje z częstością < 1/100 000, natomiast na „Liście chorób rzadkich znanych w Polsce” wrodzona łamliwość kości zajmuje 290 miejsce na 410. Choroba rzadka/sieroca otrzymuje to miano, jeśli częstość jej występowania nie jest większa niż



Ryc. 1. Zdjęcie rentgenowskie całego ciała (babygram) noworodka z licznymi złamaniami i zniekształceniami kości długich i żeber



Ryc. 2. Stężenie metabolitu wątrobowego witaminy D – 25(OH)D – u pacjenta z OI w czasie leczenia pamidronianem sodu od I do XIII cyklu terapii

5/10 000 osób, co oznacza, że w naszym kraju cierpi z powodu wszystkich chorób rzadkich łącznie ponad 2 mln osób. Warto podkreślić, iż w/w lista jest początkiem tworzenia narodowego planu w zakresie chorób rzadkich, co jest zgodne z zaleceniem Rady Unii Europejskiej z 2008 roku (5, 11). Na przestrzeni ostatnich dziesięcioleci rozpoznawanie i leczenie chorób rzadkich, w tym kilkunastu typów wrodzonej łamliwości kości, zmieniło swoje oblicze, co dało lekarzom i pacjentom z jednej strony konieczność, z drugiej zaś możliwość wieloletniej zespołowej współpracy w zakresie poprawy stanu zdrowia i funkcjonowania w społeczeństwie (3).

OI może być rozpoznana już w okresie życia płodowego, tak jak miało to miejsce u prezentowanego chłopca (2, 3, 5, 6, 12). Pozwala to lekarzom zaplanować opiekę nad kobietą w ciąży, przygotować ją do porodu zabiegowego oraz rodzinę na naturalny przebieg choroby dziecka, co było udziałem rodziców prezen-

owanego chłopca (12-14). Diagnoza prenatalna jest trudna, może być zweryfikowana po urodzeniu i powinna być potwierdzona badaniem genetycznym (12-15). U naszego pacjenta badanie molekularne nie zostało wykonane w okresie okołourodzeniowym prawdopodobnie z powodu niepewnego rokowania, ale diagnostyka ta jest obecnie prowadzona. Wielu autorów podkreśla, że stan zdrowia dzieci z ciężką postacią wrodzonej łamliwości kości pogarszają infekcje układu oddechowego, co obserwowaliśmy także u opisywanego dziecka (2, 3, 5, 12, 15). Zastosowanie wentylacji mechanicznej, a następnie kilku innych form wspomagania oddechu pozwoliło jednak na rozwiązanie problemów oddechowych chłopca. Było to możliwe tylko dzięki współpracy kilku różnych ośrodków i jest zdecydowanym przełomem w postępowaniu z pacjentami z letalną postacią OI. Być może dodatkowym elementem sprzyjającym opanowaniu tych zaburzeń było wczesne, objawowe leczenie farmakologiczne choroby podstawowej (2-5, 8, 9, 12, 16). Zostało ono włączone w 2. miesiącu życia dziecka, podobnie jak u innych naszych pacjentów, i jest kontynuowane do chwili obecnej (16, 17). W czasie każdego cyklu terapii, poza zalecanymi badaniami biochemicznymi, oceniano także stężenie metabolitu wątrobowego witaminy D (8, 9). W ciągu 3 lat obserwacji wahało się ono od stężeń deficytowych (6,2 ng/ml) do potencjalnie toksycznych, co było powodem zmian w dawkowaniu witaminy D zgodnie z polskimi zaleceniami (18). Najniższe stężenie zanotowano w okresie noworodkowym (mogło być zależne od braku suplementacji witaminą D u matki w okresie ciąży lub od pory roku – chłopiec urodził się wczesną wiosną), najwyższe natomiast – jesienią, kiedy dziecko opuściło szpital po raz pierwszy. Na stężenie metabolitu wątrobowego witaminy D u noworodków wpływa zaopatrzenie matki w tę witaminę, a także pora narodzin (zima-wiosna, lato-jesień), co jest także obserwowane przez innych autorów (19, 20). Późniejsze, różne stężenia 25(OH)D mogą wynikać natomiast z niedostatecznej syntezy skórnej (brak spacerów), z kolejnych zmian w sposobie żywienia dziecka oraz niewłaściwego dawkowania preparatów farmakologicznych witaminy D. Suplementacja witaminą D u dzieci z wrodzoną łamliwością kości jest przedmiotem publikacji Plante i wsp., którzy wskazują, że stężenie metabolitu wątrobowego witaminy D jest proporcjonalne do stosowanych dawek farmakologicznych (21), co przemawiałoby za problemami z dostosowaniem odpowiedniej dawki witaminy D u naszego pacjenta. Z kolei Edouard i wsp. donoszą, że u dzieci z ciężkimi postaciami OI obserwowane jest wyższe stężenie 24,25(OH)₂D, co sugeruje zwiększoną aktywność 24-hydroksylazy u tych pacjentów (22). Ci sami autorzy opisują różne stężenia 25(OH)D, w zakresie od 13 do 103 nmol/l, ale u dzieci nieleczonych bisfosfonianami. Wskazują natomiast, że te stężenia nie łączą się z mineralizacją kości u ocenianych pacjentów (23). Prezentowany przez nas chłopiec miał wykonane badanie densytometryczne w trakcie

terapii bisfosfonianami (po X cyklu leczenia), ale ocena gęstości mineralnej kości w tym wieku jest trudna z powodu braku wartości referencyjnych (10, 24). Nasze wcześniejsze obserwacje dotyczące opcji Infant badania densytometrycznego u dzieci poniżej 5. roku życia wskazują, że wartość BMD leczonego dziecka z letalną postacią IO jest porównywalna z wartościami uzyskanymi u zdrowych dzieci w tym samym wieku. Interpretacja wyniku powinna być jednak ostrożna, ponieważ zbadano mało liczną grupę dzieci wieku 2-3 lata (24).

Zmiany w sposobie diagnostyki i leczenia wrodzonej łamliwości kości – jej postaci letalnej – są

stopniowe i ograniczone możliwościami technicznymi (prezentowany chłopiec jest karmiony przez PEG, oddycha z pomocą respiratora domowego, ma założoną rurkę foniatryczną) i dlatego być może jest niewiele doniesień o pozytywnym przebiegu tej postaci choroby.

WNIOSKI

Wrodzona łamliwość kości typu II jest trudnym klinicznie i terapeutycznie problemem, a jego rozwiązanie wymaga wielospecjalistycznej współpracy, która zmienia naturalny, letalny przebieg tej postaci choroby.

PIŚMIENNICTWO

- Sillence DO, Senn A, Danks DM: Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1979; 16: 101-116.
- Abramowicz P, Konstantynowicz J, Piotrowska-Jastrzębska JD: Aktualne zasady diagnostyki oraz zmiany w klasyfikacji wrodzonej łamliwości kości (*osteogenesis imperfecta*). *Ped Pol* 2013; 88: 443-451.
- Van Dijk FS, Cobben JM, Kariminejad A et al.: Osteogenesis imperfecta: a review with clinical examples. *Mol Syndromol* 2011; 2: 1-20.
- Aglan MS, Hhosny L, El-Houssini R et al.: A scoring system for the assessment of clinical severity in osteogenesis imperfecta. *J Child Orthop* 2012; 6: 29-35.
- www.orpha.net.
- Sillence DO, Barlow KK, Garber AP et al.: Osteogenesis imperfecta type II delineation of phenotype with reference to genetic heterogeneity. *Am J Med Gen* 1984; 17: 407-423.
- Valadares ER, Carneiro TB Santos PM et al.: What is new in genetics and osteogenesis imperfecta classification? *J Pediatr (Rio J)* 2014; 90: 536-541.
- Glorieux FH, Bischof NJ, Plotkin H et al.: Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *NEJM* 1998; 14: 947-952.
- Plotkin H, Rauch F, Bischof NJ et al.: Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under 3 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1846-1850.
- Baim S, Leonard MB, Bianchi ML et al.: Official positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Pediatric Position Development Conference. *J Clin Densitom* 2008; 11: 6-21.
- www.mz.gov.pl/zdrowie-i-profilaktyka/choroby-rzadkie.
- Byers PH, Krakow D, Nunes ME et al.: Genetic evaluation of suspected osteogenesis imperfecta (OI). *Genet Med* 2006; 8: 383-388.
- Thomson EM: Non-invasive prenatal diagnosis of osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet* 1993; 15: 201-216.
- Witters I, Moerman P, Fryns JP: Skeletal dysplasias: 38 prenatal cases. *Genet Couns* 2008; 19: 267-275.
- Adavi ID, Hamida EB, Rebeh RB et al.: Perinatal lethal type II osteogenesis imperfecta: a case report. *Pan Afr Med J* 2015; 21: 11. DOI: 10.11604/pamj.21.11.6834.
- Jakubowska-Pietkiewicz E, Chlebna-Sokół D: New trends in the treatment of osteogenesis imperfecta type III – own experience. *Ortopedia Rehabilitacja Traumatologia* 2008; 6: 593-601.
- Jakubowska-Pietkiewicz E, Rusińska A, Michalus I, Chlebna-Sokół D: Wrodzona łamliwość kości typu III u noworodków – obserwacje własne. *Przegląd Lekarski* 2012; 3: 139-142.
- Płudowski P, Karczmarewicz E, Chlebna-Sokół D et al.: Witamina D: rekomendacje dawkowania w populacji osób zdrowych oraz w grupach ryzyka deficytów – wytyczne dla Europy Środkowej 2013 r. *Standardy Medyczne* 2014; 11: 5-9.
- Saraf R, Morton SM, Camargo CA Jr, Grant CC: Global summary of maternal and newborn vitamin D status – a systematic review. *Matern Child Nutr* 2015; 15. DOI: 10.1111/mcn.12210.
- Czech-Kowalska J, Gruszfeld D, Jaworski M et al.: Determinants of postpartum vitamin D status in the Caucasian mother-offspring pairs at a latitude of 52°N: a cross-sectional study. *Ann Nutr Metab* 2015; 67: 33-41.
- Plante L, Veilleux LN, Glorieux FH et al.: Effect of high-dose vitamin D supplementation on bone density in youth with osteogenesis imperfecta: A randomized controlled trial. *Bone* 2016; 86: 36-42.
- Edouard T, Hussein A, Glorieux FH, Rauch F: Serum 24,25-dihydroxyvitamin D concentrations in osteogenesis imperfecta: relationship to bone parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1243-1249.
- Edouard T, Glorieux FH, Rauch F: Relationship between vitamin D status and bone mineralization, mass, and metabolism in children with osteogenesis imperfecta: histomorphometric study. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 2245-2251.
- Jakubowska-Pietkiewicz E, Rusińska A, Michalus I, Chlebna-Sokół D: Problemy z oceną gęstości mineralnej kości u małych dzieci – doświadczenia zespołu Kliniki. *Przegląd Pediatryczny* 2012; 42(4): 183-187.

otrzymano/received: 01.09.2016
zaakceptowano/accepted: 22.09.2016