

Fabis, Mateusz, Remjasz, Klaudia, Kuchnicka, Julia, Siedlecki, Wojciech, Aleksandrowicz, Jakub, Wójcik, Bartłomiej, Zadrożna, Karolina. Osteogenesis imperfecta and potential therapies. Review. Journal of Education, Health and Sport. 2022;12(9):393-398. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.09.044>  
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/39632>  
<https://zenodo.org/record/7041783>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przepisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).  
© The Authors 2022;  
This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland  
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.  
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.  
Received: 15.08.2022. Revised: 20.08.2022. Accepted: 01.09.2022.

## Osteogenesis imperfecta and potential therapies

Mateusz Fabis

Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi

Klaudia Remjasz

Absolwent Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

<https://orcid.org/0000-0002-0879-7515>

Julia Kuchnicka

Szpital Specjalistyczny w Brzezinach

<https://orcid.org/0000-0003-0409-5695>

Wojciech Siedlecki

1 Wojskowy Szpital Kliniczny w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0002-9917-5411>

Jakub Aleksandrowicz

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0002-4534-9682>

Bartłomiej Wójcik

Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej - Centralny Szpital Weteranów

<https://orcid.org/0000-0002-6118-9199>

Karolina Zadrożna

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0002-2374-6994>

### Abstract

Background: Osteogenesis imperfecta (OI) is a genetically determined disorder of connective tissue. In this article we reviewed epidemiology, types of OI, pathophysiology, symptoms and potential therapies.

Material and methods: This paper was based on medical articles collected in PubMed from 2006 to 2022, medical websites and books. The research has been done by looking through key words such as: „osteogenesis imperfecta”, „osteogenesis imperfecta treatment”, „bisphosphonate”, „sillence classification”.

Results: The pathophysiology of osteogenesis imperfecta is well understood. Treatment and symptoms of the disease depend on the type of osteogenesis imperfecta.

Conclusions: Treatment of the patients with OI is challenging for health care professionals. Medical care for majority of patients with OI extends their life and improves its quality. Despite advances in science, causal treatment still does not exist.

**Key words: Osteogenesis imperfecta, potential therapies**

## **Wprowadzenie**

Wrodzona łamliwość kości (OI lub osteogenesis imperfecta) to heterogenna grupa uwarunkowanych genetycznie monogenowych chorób tkanki łącznej [1]. Częstość występowania OI szacowana jest na 1/15,000–20,000 urodzeń [2]. Choroba dziedziczona jest autosomalnie dominująco, chociaż obserwowane są również przypadki dziedziczenia w sposób autosomalnie recesywny[1]. Mutacji ulegają geny kodujące prawidłową budowę kolagenu typu 1. Pacjenci z wrodzoną łamliwością kości charakteryzują się obniżoną masą kostną, niskim wzrostem, wiotkością stawów, zaburzeniami rozwoju zębiny, niebieskimi twardówkami oraz zwiększoną podatnością na deformacje i złamania kości. Objawy kliniczne różnią się nasileniem od łagodnego do śmiertelnego w zależności od typu OI. [1]

## **Klasyfikacja i patofizjologia**

Klasyfikacja OI na 4 kategorie została zaproponowana w 1979 w Silence w oparciu o określone fenotypu [3]. Typy I–IV są spowodowane dominującym dziedziczeniem mutacji w genach kodujących kolagen typu I (COL1A1 i COL1A2) i stanowią 95% wszystkich pacjentów [4]. Typ I charakteryzuje się prawie prawidłową budową ciała, brakiem widocznych wad zębiny, późnym ubytkiem słuchu oraz niebieską twardówką. Typ II to postać śmiertelna okołoporodowo. Liczne złamania występują już w okresie płodowym. Typ III to najcięższa postać obserwowana u pacjentów, którzy przeżyli okres noworodkowy. Jest to progresywna odmiana, charakteryzująca się licznymi deformacjami układu kostnego oraz ekstremalnie niskim wzrostem. Typ IV OI obejmuje deformacje kości o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego, niski wzrost oraz normalne zabarwienie twardówek [1,4]. Wraz ze wzrostem liczby nowych odkrytych mutacji genów odpowiedzialnych za występowanie OI, klasyfikacja podtypów OI z Silence została rozszerzona do typu XX [1]. W

obrębie tych samych mutacji genetyczny obserwuje się różne fenotypy, dlatego ciężko pogodzić klasyfikację genetyczną z konkretnymi typami w klasyfikacji Sillence. Według najnowszej klasyfikacji International Nomenclature Group of Constitutional Disorders of the Skelton (INCDS), OI fenotypowo dzieli się na pięć grup. Klasyfikacja INCDS zachowuje typy I-IV z klasyfikacji Sillence i dodaje typ 5, spowodowany zwapnieniem błony międzykostnej. Typ 5 fenotypowo i radiologicznie różni się od typów I-IV z klasyfikacji Sillence [5].

### **Obraz kliniczny**

U pacjentów z OI występują złamania nawet przy drobnych urazach lub w spoczynku, deformacje wszystkich całego układu kostnego i niski wzrost. Poza układem kostnym występuje niedosłuch, niebieskie twardówki, skłonność do powstawania sińców. Zmiany mogą dotknąć również płuca, układ sercowo-naczyniowy i uzębienie. Nieprawidłowości poza układem kostnym powinny być monitorowane i leczone zgodnie z wytycznymi. Powikłania płucne są główną przyczyną zgonów w przebiegu OI i wiąże się je z postępującą skoliozą oraz złamaniami żeber [9]. Pacjenci z OI mogą rozwinąć obturacyjną chorobę płuc i wykazywać postępujący spadek parametrów czynnościowych układu oddechowego. Kolagen typu I jest głównym składnikiem macierzy zewnątrzkomórkowej zastawek serca i ściany aorty [10]. Najczęściej obserwowane nieprawidłowości kardiologiczne to poszerzenie aorty i lewostronna niedomykalność zastawkowa, a czasami patologie zastawki prawostronnej. U połowy pacjentów z wrodzoną łamliwością kości dochodzi do ubytku słuchu, zwykle między drugą i czwartą dekadą życia

### **Diagnostyka**

Diagnostyka wrodzonej łamliwości kości opiera się na obrazie klinicznym oraz wywiadzie rodzinnym. Do badań dodatkowych należy badanie radiologiczne, ocena parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej, badanie słuchu i biopsja skóry. Rozpoznanie i określenie typu OI potwierdza znalezienie mutacji charakterystycznej dla choroby w badaniach molekularnych.

### **Potencjalne leczenie**

Nie istnieje leczenie przyczynowe wrodzonej łamliwości kości. Opieka nad pacjentami z OI jest objawowa i łączy leczenie farmakologiczne, chirurgiczne oraz rehabilitację.

## **Leczenie chirurgiczne**

Postępowanie chirurgiczne OI obejmuje kończyny dolne, kończyny górne oraz kręgosłup. Osteotomia z wprowadzeniem prętów śródszpikowych są najlepszym rozwiązaniem dla zapewnienia wyrównania i wzmocnienia kończyn dolnych u pacjentów z OI [6]. Płytki i śruby nie znajdują zastosowania u pacjentów z OI, ponieważ rośnie ryzyko złamań na granicy metalowych elementów [7]. W przeszłości chirurgia kończyn górnych uważana była za zabieg czysto kosmetyczny, jednakże dzisiaj wykonywana jest częściej niż w przeszłości, ponieważ podnosi jakość życia i zwiększa samodzielność pacjentów. Celem operacji kręgosłupa pacjentów z OI jest spowolnienie rozwoju skrzywienia kręgosłupa oraz łagodzenie ucisku na kręgi. Uzyskuje się to poprzez zastosowanie śrub pedikularnych lub szyny ortopedycznej w cięższych przypadkach z jednoczesnym stosowaniem bifosfonianów oraz rehabilitacją [4].

## **Rehabilitacja**

Rehabilitacja pełni kluczową rolę w leczeniu pacjentów z OI. Badanie interwencyjne, które analizowało 12 tygodniowy program rehabilitacji wykazało krótkotrwałą poprawę siły mięśni. Największe korzyści odnoszą pacjenci, rehabilitowani w okresie niemowlęcym oraz we wczesnym dzieciństwie [8].

## **Leczenie farmakologiczne**

Wytrzymałość kości zależy od masy kostnej (gęstości i ilości materiałów budulcowych), architektury kości (dystrybucji materiałów budulcowych) jakości materiałów budujących kości. U pacjentów OI zastosowanie znajdują terapie antyresorpcyjne (np. bifosfoniany) i anaboliczne (np. hormony wzrostu). Bifosfoniany poprawiają mikroarchitekturę kości, masę kostną oraz zmniejszają deformacje kości długich i kręgow [4]. Gęstość powierzchniowa kości rosła o około 1.5 odchylenia standardowego [ZSCORE] w pierwszym roku leczenia [4]. Leczenie bifosfonianami nie wpływa jednak na osłabienie więzadeł, które jest główną przyczyną występowania skrzywień kręgosłupa u pacjentów z OI. W przypadku złamań kości długich istnieją ograniczone dowody na skuteczność bifosfonianów. Z powodu ograniczonych badań brakuje konsensu co do wyboru najskuteczniejszych bifosfonianów oraz ich dawki. Na podstawie oceny histologicznej kości pacjentów z OI największy wzrost powierzchniowej gęstości mineralnej kości występuje po 3 latach leczenia [4].

## Podsumowanie

Wrodzona łamliwość kości jest wciąż nieuleczalną chorobą, której objawy kliniczne różnią się nasileniem od łagodnego do śmiertelnego w zależności od typu. Postępy w opiece nad pacjentami z OI pozwalają jednak wydłużyć ich życie oraz podnosić jego jakość. Wydaje się, że w przyszłości dzięki zastosowaniu nowych leków wyniki leczenia OI ulegną poprawie.

## Bibliografia

1. Deguchi M, Tsuji S, Katsura D, Kasahara K, Kimura F, Murakami T. Current Overview of Osteogenesis Imperfecta. *Medicina (Kaunas)*. 2021 May 10;57(5):464. doi: 10.3390/medicina57050464. PMID: 34068551; PMCID: PMC8151368.
2. Bregou Bourgeois A, Aubry-Rozier B, Bonafé L, Laurent-Applegate L, Pioletti DP, Zambelli PY. Osteogenesis imperfecta: from diagnosis and multidisciplinary treatment to future perspectives. *Swiss Med Wkly*. 2016 Jun 20;146:w14322. doi: 10.4414/smw.2016.14322. PMID: 27346233.
3. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet*. 1979 Apr;16(2):101-16. doi: 10.1136/jmg.16.2.101. PMID: 458828; PMCID: PMC1012733.
4. Marini JC, Forlino A, Bächinger HP, Bishop NJ, Byers PH, Paepe A, Fassier F, Fratzl-Zelman N, Kozloff KM, Krakow D, Montpetit K, Semler O. Osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Aug 18;3:17052. doi: 10.1038/nrdp.2017.52. PMID: 28820180.
5. Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet A*. 2014 Jun;164A(6):1470-81. doi: 10.1002/ajmg.a.36545. Epub 2014 Apr 8. Erratum in: *Am J Med Genet A*. 2015 May;167A(5):1178. PMID: 24715559; PMCID: PMC4314691.
6. Esposito, P. W. in *Osteogenesis Imperfecta in Operative Techniques in Pediatric Orthopaedics* (eds Flynn J. M. & Wiesel, S. W.) 259–269 Philadelphia Lippincott Williams and Wilkins, 2011.
7. Enright WJ, Noonan KJ. Bone plating in patients with type III osteogenesis imperfecta: results and complications. *Iowa Orthop J*. 2006;26:37-40. PMID: 16789446; PMCID: PMC1888596.
8. Van Brussel M, Takken T, Uiterwaal CS, Pruijs HJ, Van der Net J, Helders PJ, Engelbert RH. Physical training in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr*. 2008

Jan;152(1):111-6, 116.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.06.029. Epub 2007 Oct 24. PMID: 18154911.

9. McAllion SJ, Paterson CR. Causes of death in osteogenesis imperfecta. *J Clin Pathol.* 1996 Aug;49(8):627-30. doi: 10.1136/jcp.49.8.627. PMID: 8881910; PMCID: PMC500603.

10. de Vlaming A, Sauls K, Hajdu Z, Visconti RP, Mehesz AN, Levine RA, Slaughter SA, Hagege A, Chester AH, Markwald RR, Norris RA. Atrioventricular valve development: new perspectives on an old theme. *Differentiation.* 2012 Jul;84(1):103-16. doi: 10.1016/j.diff.2012.04.001. Epub 2012 May 11. PMID: 22579502; PMCID: PMC3389153.