
OSTEOGENESIS IMPERFECTA

Osteogenesis imperfecta

Ksenija Šlibar, dipl.inž.rad., Klinični center, Klinični inštitut za radiologijo,
Zaloška 7, 1000 Ljubljana

Marija Kočevar, dipl. inž. rad., Klinični center, Ortopedska klinika,
Zaloška 9, Ljubljana

IZVLEČEK

Osteogenesis imperfecta je redka dedna motnja, katero označujejo nenavadni zlomi kosti, ki vodijo v multiple zlome, povzročene zaradi povsem vsakdanjih dejavnikov. Podrejene nepravilnosti so nepopolno dozorela kolagenska vlakna in motnje v aktivnosti osteoblastov. Posledica teh nepravilnosti so zlomi kosti, tenka koža, modre beločnice, motnje v nastanku dentina in hiperaktivnost sklepov.

Bolezen lahko prepoznamo že in utero z uporabo ultrazvoka – vidimo lahko prirojene oblike, razvojne motnje in koničaste deformacije dolgih kosti; otrok se rodi z multiplimi zlomi. Smrtnost, kot posledica intrakranialne krvavitve ob rojstvu ali zaradi ponavljajočih se respiratornih infektov v prvih dveh letih življenja, je visoka.

1 UVOD

Osteogenesis imperfecta (OI) je prirojena bolezen, za katero je značilna povečana krhkost kosti. Klinična simptomatika je lahko zelo različna, od

ABSTRACT

Osteogenesis imperfecta is a rare hereditary disorder characterized by an unusual fragility of bone, leading to multiple fractures often from a trivial cause. The underlying abnormalities are an incomplete maturation of collagen fibers and a disorder of osteoblastic activity. These abnormalities result in fragile bones, thin skin, blue sclerae, poor teeth, and hypermobility of the joints.

In the congenital form, the disorder develops in utero and the infant is born with multiple fractures. The diagnosis has been established in utero using ultrasonography by recognizing angular deformities of long bones. Mortality is high, resulting from intracranial hemorrhage at birth or from recurrent respiratory infections in the first 2 years of life.

skoraj zanemarljivega števila do pogostih zlomov, katerih posledice so izrazit zastoj rasti z napredujočimi deformacijami, pogoste so bolečine v kosteh in omejena gibljivost. Dodatni klinični znaki so še

modre beločnice, motnje v nastanku dentina, ohlapnost veziva in naglušnost. Deformacija kosti lobanjske baze in zgornjega dela vratne hrbtenice povzroči nastanek bazilarne invaginacije, ki je težak in lahko tudi življenje ogrožujoč zaplet bolezn. Zaradi osnovne motnje se pri bolnikih pogosto pojavljajo tudi spremembe na zobeh (*dentinogenesis imperfecta*) in okvara sluha.

Vrsto let je bila v uporabi Sillence-ova delitev *osteogenesis imperfecta* na osnovi klinične slike, rentgenskih značilnosti in vrste dedovanja na 4 tipe (OI tip I do OI tip IV), v novejšem času pa so odkrili še nove tipe obravnavane bolezn (OI tip V in tip VI, ter rizomelična OI).

Z biokemičnimi in molekularno genetskimi preiskavami so ugotovili, da je pri bolnikih z OI tip I do OI tip IV bolezen posledica ene od številnih mutacij genov, ki nosita zapis za prokolagen tip I, glavno strukturno beljakovino kosti, kar so pri bolnikih z OI tip V do tip VII izključili. Osnovna značilnost teh oblik bolezn je sprememba nekolagenskih sestavin kostne substance.

2 VRSTE IN ZAPLETI OI

2.1 *Osteogenesis imperfecta - tip I*

OI - tip I je najlažja in najpogostejša oblika bolezn – pojavlja se pri 60% bolnikov z OI. Prevalenca je od 1/15.000 do 1/20.000 otrok, bolniki z blago klinično

sliko pa so pogosto spregledani. Za to obliko bolezn je značilno, da se zlomi pojavijo že ob najmanjših poškodbah, kmalu po rojstvu ali v otroštvu. Po puberteti se ne pojavljajo več ali pa se število močno zmanjša. Najbolj pogosti so zlomi dolgih kosti spodnjih in zgornjih okončin ter malih kosti rok in stopal. Zlomi se dobro celijo, deformacije dolgih kosti nastanejo le pri 15 % bolnikov. V odraslem obdobju je število zlomov zanemarljivo, poveča se ponovno pri ženah v menopavzi in pri moških po 60. letu starosti. Vsi bolniki imajo intenzivno modro obarvane beločnice, barva se s starostjo ne spreminja. Značilna je tudi naglušnost, ki se pri tipu I pojavlja v 50% in se po navadi pojavi v drugem desetletju življenja.

Zaradi motnje pri tvorbi kolagena se bolezen odraža tudi na nemineraliziranih tkivih, ki vsebujejo kolagen (beločnice, koža, tetive in srčne zaklopke), klinično se ugotavlja tudi tanko kožo, razne kile in nagnjenost h krvavitvam. V večini primerov je rast normalna, zaradi sprememb na hrbtenici (skolioza) je lahko neproporcionalna. Mišična moč je z izjemo mišic kolkov normalna, motorični razvoj je nekoliko upočasnen, umski razvoj je normalen, bolniki dosežejo normalno življenjsko starost.

2.2 *Osteogenesis imperfecta - tip II*

OI - tip II je najtežja oblika, katere prevalenca je od 1/20.000 do 1/60.000 otrok. Ti se pogosto rodijo prezgodaj ali

pa imajo ob rojstvu premajhno telesno težo in dolžino. Novorojenčki z OI - tip II imajo mehke lobanjske kosti, trikotno obliko obraza, modrikaste beločnice, kljunast nos, ozek prsni koš, kratke deformirane okončine s številnimi zlomi. Zlomi se pogosto pojavijo že intrauterino, zato se spremembe na kosteh lahko ugotovijo že na rednih ultrazvočnih pregledih. Bolniki pogosto umrejo že v času nosečnosti, ali pa kmalu po rojstvu zaradi okužb ali srčne oz. pljučne odpovedi.

2.3 *Osteogenesis imperfecta - tip III*

Sem spadajo vsi novorojenčki, pri katerih so ob rojstvu prisotni zlomi in deformacije in preživijo perinatalno obdobje. Številni zlomi povzročajo pri bolnikih hude deformacije kosti in zastoj rasti. Otroci imajo večjo, asimetrično glavo, beločnice so modro obarvane – kasneje postanejo bele, zobje počasneje izraščajo, pri posameznih bolnikih so prisotne tudi prirojene srčne napake, motorični razvoj otrok je upočasnen. Pri bolnikih je opaziti izrazit zastoj v rasti, v starosti okoli sedmih let pa se rast popolnoma ustavi – višina bolnikov je skrajno nizka. Bolniki z OI - tip III imajo kratko življensko dobo – največkrat umrejo zaradi posledic osnovne bolezni (okužbe dihal, dihalna ali srčna odpoved).

2.4 *Osteogenesis imperfecta - tip IV*

Gre za dominantno dedno obliko bolezni, kjer so beločnice bolnikov normalno obarvane, so nižje rasti, število zlomov je večje kot pri tipu I in manjše kot pri tipu III. Število zlomov je največje v predpubertetnem obdobju, nato se umiri in se ponovno poveča s starostjo. Ob rojstvu imajo otroci normalno težo, nato pa se pojavi opazen zastoj v rasti, naglušnost se pojavi le pri posameznikih, imajo zmanjšano mišično moč, motorični razvoj je upočasnen. Zaradi deformacij hrbtenice počasi postanejo vezani na invalidski voziček. Življenjska doba bolnikov z OI - tip IV je praktično normalna.

2.5 *Osteogenesis imperfecta - tip V*

Glavne značilnosti skupine bolnikov z OI - tip V so zmerna do močno izražena krhkost kosti, osteopenija in nastanek hipertrofičnih kalusov ob zlomih ali pri kirurških posegih na kosteh. Pri vseh osebah sta omejeni pronacija in supinacija enega ali obeh zgornjih udov. Na rentgenogramu je vidna kalcifikacija interosalne membrane.

2.6 *Osteogenesis imperfecta - tip VI*

Gre za podskupino bolnikov OI - tip IV s pogostimi zlomi, ki se pojavljajo že od 4. do 8. meseca dalje in so bolj pogosti kot pri drugih bolnikih te skupine. Pri vseh

prizadetih so ugotovljeni kompresijski zlomi vretenc, beločnice so bele ali modrikasto obarvane, kostna gostota je zmanjšana.

2.7 Rizomelična osteogenesis imperfecta

Značilnost za to obliko bolezni je pojavljanje zlomov že od rojstva dalje, modrikaste beločnice, zgodnje deformacije spodnjih okončin, *coxa vara* in osteopenija. Od drugih oblik pa se loči po izraziti rizomelični prikrajšavi nadlahtnic in stegnenic.

2.8 Dentinogenesis imperfecta

Dentinogenesis imperfecta je prirojena motnja v tvorbi dentina in odlaganja kalcija v njem. Pojavi se pri 10% - 50% bolnikov, pri bolnikih s hujšimi oblikami bolezni pa celo pri več kot 80%. Navadno so bolj prizadeti mlečni kot stalni zobje. Opazne spremembe so hipoplazija dentina in zobne pulpe, povečana lomljivost, hitrejša lomljivost, nagnjenost k nastanku zobne gnilobe. Zobje so prozorni in rjavkasto ali sivkasto obarvani. Spremembe na zobeh bolnikov so tako značilne, da jih zlahka ugotovimo s kliničnim pregledom in rentgenskim slikanjem.

2.9 Bazilarna invaginacija

Redek, a resen zaplet, ki pripelje do nevroloških motenj, bolnik lahko zaradi

posledic tudi umre. Prisotna je pri približno 20% bolnikov z OI, najpogosteje se pojavi pri tipu IV. Nevrološka simptomatika se najpogosteje pojavi v času pubertete. Zaradi deformacije zatilnice pride do deformacije zadnjega dela lobanjske baze – zgornji del vratne hrbtenice se pomakne in prostor v zadnji lobanjski kotanji se zmanjša. Rentgenski znaki so lahko prisotni že mnogo prej, preden se pojavi nevrološka simptomatika. Najpogostejši simptomi so glavobol, motnje požiranja, hiperrefleksija, tetrapareza, skolioza, okvara sluha...

Bazilarna invaginacija je resen zaplet OI, zato moramo bolnike do konca rasti redno spremljati z nevrološkimi pregledi in rentgenskim slikanjem lobanje vsake 2 do 3 leta.

3 ZDRAVLJENJE OI

Osrednjo vlogo ima ortoped, ki oskrbi nove zlome in izvaja operativno terapijo, s katero korigira že nastale deformacije in preprečuje nastanek novih. Z zdravljenjem želimo doseči čim boljšo kakovost življenja pacientov.

Zdravljenje poteka lahko na različne načine, konzervativno, operativno in medikamentozno z bifosfonati. Najboljši uspeh dosežemo s kombinacijo vseh treh vrst terapije.

3.1 Zdravljenje z bifosfonati

Zdravljenje z bifosfonati je simptomatsko

in ne vpliva na hitrost celjenja zlomov, dentinogenezo in na že obsoječe deformacije kosti. Bifosfonati zaviralno delujejo na osteoklaste in s tem na resorbcijo kosti in omogočajo kopičenje kalcija v kosteh. Zdravilo se lahko uživa peroralno (odrasli) ali pa intravenozno (pri otrocih). Posledica zdravljenja je manjše število zlomov in že po kratkotrajni terapiji se zmanjšajo kronične bolečine v kosteh. To pa posledično vpliva na povečano fizično aktivnost, na intenzivnejšo fizioterapijo, kar pripomore k večanju kostne gostote in trdnosti kosti. Uspešnost terapije preverjamo z meritvami kostne gostote (DXA) in tudi z



Slika 1: Sklerotični pasovi v predelu metafiz

rentgenским slikanjem hrbtenice, dolgih kosti in medenice 1 – 2 krat letno. Na rentgenogramih se terapija z bifosfonati prikaže kot sklerotični pasovi v predelu metafiz.

Bifosfonati se uporabljajo tudi pri zdravljenju postmenopavzalne osteoporoze ter pri osteoporazah, ki so posledica različnih bolezni. Zdravljenje je učinkovito in varno.

3.2 Konzervativno zdravljenje

Pri majhnih otrocih zlome zdravimo konzervativno (mavec, ekstenzija), saj se hitro zaraščajo. Najpogostejši so zlomi stegenice in golenice. Uporabljamo lahko tudi različne ortoze ali pnevmatske opornice, ki so uspešne, vendar močno ovirajo bolnika pri gibanju.

3.3 Operativno zdravljenje

Zdravljenje zlomov je pogosto tudi operativno. Pri zlomih dolgih kosti pogosto pride do osnih deformacij, ki jih lahko preprečimo s korektivnimi osteotomijami (slika 2) in osteosintezo s ploščicami in vijaki (slika 3), zunanji fiksaterji (po Ilizarovu) (slika 4) ali z intramedularno fiksacijo dolgih kosti z intramedularnimi žebli (slika 5) ali teleskopskimi palicami, le te najpogosteje uporabljajo pri zdravljenju otrok, ker se ob rasti kosti raztegnejo (slika 6).

Pri zdravljenju manjših deformacij hrbtenice uporabljamo konzervativno zdravljenje (stezniki, intenzivna fizioterapija), pri večjih deformacijah pa operativno terapijo za korekcijo kifoze, oziroma skolioze (spondilodeza po Luqeuju).

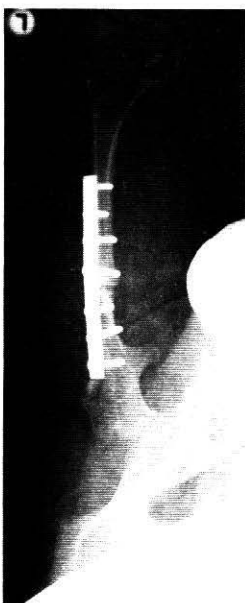
Slika 5: Intramedularni žebelj



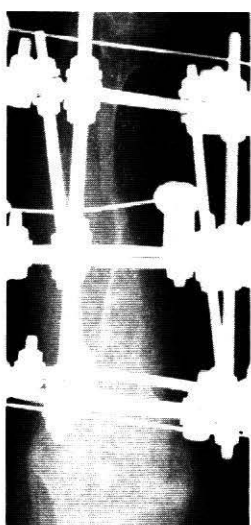
Slika 2: Korektivna osteotomija



Slika 3: Osteosinteza s ploščicami in vijaki



Slika 4: Zunanja fiksacija (po Ilizarovu)



Slika 6: Teleskopska palica



4 ZAKLJUČEK

Bolnik z osteogenesis imperfecta potrebuje timsko obravnavo. Sodelujejo ortoped, pediater ali internist, travmatolog, fiziater, fizioterapevt in delovni terapevt. Pri obravnavi bolnikov ima glavno vlogo ortoped, ker oskrbi nove zlome in operativno korigira že nastale deformacije in tako bolniku omogoči boljšo gibljivost.

Namen zdravljenja bolnikov z OI je preprečitev zlomov in deformacij kosti ter njihovih posledic, ker le te močno prizadenejo bolnika in mu onemogočajo normalno gibljivost in normalen razvoj.

LITERATURA

1. Juhl JH, Crummy AB. *Essentials of Radiologic imaging*. 5th ed. Kraj, Lippincott, leto
2. Silverman FN. *Caffey's Pediatric X - ray diagnosis*. 7th ed. Chicago, Mosby, 1978
3. <http://www.oi-drustvo.org> dostopano 12. okt. 2004.
4. Zupan B. : Standardi za kakovost v programskem inženirstvu. Dostopno na internetu: www.ailab.si/blaz/predavanja/skis/slides/skis13-StandardiKakovosti.ppt, dostopano 12. okt. 2004.