

Dr. Krzysztof Graff

Wrodzona łamliwość kości (Osteogenesis Imperfecta O.I.) należy do rzadkich schorzeń tkanki łącznej uwarunkowanych genetycznie, spowodowanych różnymi mutacjami kolagenu. Wynika stąd duża różnorodność w nasileniu objawów fenotypowych choroby. O.I. cechuje występowanie: znacznej łamliwości kości, nadmiernej rozciągliwości więzadeł, uogólnionej dystonii mięśniowej, deformacji kręgosłupa i klatki piersiowej, wtórnej osteoporozy, zaburzeń rozwoju zębiny (tzw. dentinogenesis imperfecta), niebieskiego zabarwienia białkówki oka oraz niekiedy utraty słuchu w wieku dojrzałym. Przyczyną choroby jest defekt kolagenu typu I, który jest głównym składnikiem tkanki łącznej skóry, kości, ścięgien i ścian naczyń krwionośnych. Zanim kolagen przyjmie swoją ostateczną formę przechodzi wiele stadiów przemian pośrednich. W jednym z etapów powstaje tropokolagen składający się z trzech łańcuchów polipeptydowych splecionych ze sobą w jeden warkocz oraz dodatkowo połączonych między sobą. Dwa z nich zwane łańcuchami alfa 1, są identycznej budowy, natomiast trzeci alfa 2 różni się składem aminokwasów. Każdy z tych łańcuchów zawiera ok. 1000 aminokwasów i tworzy lewostronną spiralę, natomiast wszystkie trzy łańcuchy alfa zwinięte są w prawoskrętną tzw. superspirale. Zaburzenia jakiegokolwiek etapu dotyczącego budowy kolagenu lub funkcji genu prowadzą w ostateczności do nieprawidłowej struktury i funkcjonowania układu kostno-więzadłowego. Choroba może być przekazywana z pokolenia na pokolenie przez rodziców, kiedy to jeden z członków rodziny jest nosicielem genu O.I. (dziedziczenie autosomalne dominujące), lub kiedy oboje rodzice są nosicielami nieprawidłowego genu (dziedziczenie autosomalne recesywne), lub w wyniku przypadkowej mutacji. Częstotliwość, z jaką choroba występuje waha się w granicach od 1:10000 - 1:30000 w zależności od źródła informacyjnego. Podział choroby Obecnie obowiązującym podziałem, systematyzującym poszczególne odmiany choroby jest klasyfikacja Sillence'a, która na podstawie kryteriów uwzględniających obraz kliniczny choroby, zmiany radiologiczne układu kostnego, wyniki badań biochemicznych i genetycznych, dzieli pacjentów na cztery typy. PODZIAŁ WRODZONEJ ŁAMLIWOŚCI KOŚCI wg SILLENCE'A Typy choroby

Objawy choroby	TYP I	TYP II	TYP III	TYP IV
Niewielka liczba złamań	ok. 10-15	Bardzo duża liczba złamań kości trudna do określenia.	Złamania kości już w okresie prenatalnym. Istniejące od urodzenia i postępujące deformacje kości.	Liczba złamań kości ok. 20-40.
Prawidłowa wysokość ciała lub nieznacznie zmniejszona.	Małego stopnia zniekształcenie kręgosłupa, kończyn górnych i dolnych lub brak deformacji.	Bardzo duże deformacje kości kończyn i kręgosłupa. Zaburzona mineralizacja i deformacja głowy. Spłaszczenie kręgow.	Zgon w okresie okołoporodowym lub niemowlęcym.	Stopień deformacji kości od form łagodnych do średniociężkich.
Pełna wydolność chodu i samoobsługi.	Niebieskie twardówki oka. Brak defektów szkliwa zębów lub dentinogenesis imperfecta.	Bardzo znaczne deformacje kości kończyn i kręgosłupa. Zaburzona mineralizacja i deformacja głowy. Spłaszczenie kręgow.	Niebieskie twardówki oka. Brak defektów szkliwa zębów lub dentinogenesis imperfecta.	Prawidłowe zabarwienie twardówek. Zęby prawidłowe lub dentinogenesis imperfecta.
Brak deformacji.	Pełna wydolność chodu i samoobsługi.	Bardzo znaczne deformacje kości kończyn i kręgosłupa. Zaburzona mineralizacja i deformacja głowy. Spłaszczenie kręgow.	Niebieskie twardówki oka. Brak defektów szkliwa zębów lub dentinogenesis imperfecta.	Niezależność funkcjonalna ograniczona w różnym stopniu.
Niebieskie twardówki oka.	Pełna wydolność chodu i samoobsługi.	Bardzo znaczne deformacje kości kończyn i kręgosłupa. Zaburzona mineralizacja i deformacja głowy. Spłaszczenie kręgow.	Niebieskie twardówki oka. Brak defektów szkliwa zębów lub dentinogenesis imperfecta.	Objawy choroby występują z różnym nasileniem tworząc formy choroby bardzo łagodne oraz takie, które powodują śmierć.
Brak defektów szkliwa zębów lub dentinogenesis imperfecta.	Pełna wydolność chodu i samoobsługi.	Bardzo znaczne deformacje kości kończyn i kręgosłupa. Zaburzona mineralizacja i deformacja głowy. Spłaszczenie kręgow.	Niebieskie twardówki oka. Brak defektów szkliwa zębów lub dentinogenesis imperfecta.	Na ogół pacjenci z wrodzoną łamliwością kości są drobnej budowy ciała, jednak współistniejące deformacje kończyn i tułowia oraz nierównomierne rozmieszczenie tkanek miękkich powoduje zaburzenia zarówno symetrii ciała jak i proporcji budowy ciała.
Pełna wydolność chodu i samoobsługi.	Pełna wydolność chodu i samoobsługi.	Bardzo znaczne deformacje kości kończyn i kręgosłupa. Zaburzona mineralizacja i deformacja głowy. Spłaszczenie kręgow.	Niebieskie twardówki oka. Brak defektów szkliwa zębów lub dentinogenesis imperfecta.	Ze względu na boczne skrzywienie kręgosłupa, zwiększoną kifozę odcinka piersiowego, deformacje klatki piersiowej i kończyn dolnych wysokość ciała jest przeważnie zmniejszona, a w skrajnych przypadkach występuje karłowatość.
Bardzo duża liczba złamań kości trudna do określenia.	Pełna wydolność chodu i samoobsługi.	Bardzo znaczne deformacje kości kończyn i kręgosłupa. Zaburzona mineralizacja i deformacja głowy. Spłaszczenie kręgow.	Niebieskie twardówki oka. Brak defektów szkliwa zębów lub dentinogenesis imperfecta.	Kończyny górne mogą być krótkie a kość ramienna lub kości przedramienia zagięte

kątowo. Zniekształcone i skrócone kończyny nie spełniają wówczas swoich funkcji podporowych, chwytnych oraz znacznie ograniczają możliwości posługiwania się nimi w wykonywaniu czynności dnia codziennego. W łżejszych przypadkach choroby, bez widocznych deformacji, dopiero doświadczony lekarz klinicysta jest w stanie powiązać symptomy choroby z prawidłowym rozpoznaniem. Rozwój umysłowy przebiega prawidłowo a wielokrotnie inteligencja w tej grupie dzieci przewyższa normę. Problemy rodziców i pacjentów z O. I. w usprawnianiu Bezczynność rodziców w oczekiwaniu na lepszy stan dziecka powoduje utrwalanie się zmian w tkankach miękkich. Opóźniony zostaje rozwój ruchowy dziecka a w konsekwencji osiąganie przez niego kolejnych etapów dużej motoryki, tj. umiejętności samodzielnego siadu i siedzenia z pewną stabilizacją głowy i obręczy barkowej, stania z uwolnieniem kończyn górnych oraz funkcjonalnego chodu. Z naszych obserwacji wynika, że powyżej 15 miesiąca życia nie chodzi około 53% dzieci z wrodzoną łamliwością kości. Opóźnienie w osiągnięciu tych funkcji wpływa z kolei na ograniczenie możliwości poznawczych dziecka oraz tzw. socjalizację do życia w grupie rówieśników. Na taki stan ma niewątpliwie wpływ okres wystąpienia pierwszego złamania. Z danych chorobowych wynika, że do 12 miesiąca życia pierwsze złamanie miało miejsce u ok. 52% chorych dzieci, z tego w ok. 29% w czasie porodu dziecka. Niestety, nawet najdelikatniej prowadzone ćwiczenia nie uchronią nas od złamań kości. Złamania mogą wystąpić zarówno podczas ćwiczeń, jak również podczas własnej aktywności ruchowej dziecka, czy prowadzonych zabiegów pielęgnacyjnych. Wielokrotnie złamania kości są nieadekwatne do siły, która to złamanie wywołuje, tzn. złamanie może wystąpić zarówno podczas snu dziecka, podczas przeciągania się, jak również kończyna może się nie złamać pomimo znacznego nacisku osiowego w czasie ćwiczeń. Niezwykle ważne jest odpowiednie postępowanie po takim złamaniu, polegające na zastosowaniu unieruchomienia w lekkim gipsie lub wykonanie stabilizacji operacyjnie przez doświadczonego chirurga ortopedę w wysoko specjalistycznych szpitalach. U dzieci tych stosuje się między innymi wewnątrzszpikowe teleskopowe gwoździowanie lub stabilizację za pomocą prętów Kuntchera. Metody te niepozbawione są ryzyka, pozwalają jednak na utrzymanie prawidłowej osi kończyn, przeciwdziałają deformacjom, umożliwiają pionizację dziecka, oraz poprawiają mineralizację kości wynikającą z osiowego obciążenia kończyn. Z badań ankietowych wynika, że najczęściej złamaniu ulegają kończyny dolne u ok. 61 % przypadków, kończyny górne i dolne u ok. 23% chorych oraz kończyny górne u ok. 8% dzieci. Pozostałe złamania dotyczą przeważnie żeber, obojczyków, kręgosłupa czy palców rąk i nóg. Wieloletnie obserwacje pacjentów z O.I. potwierdziły opinię, że wraz z upływem lat występuje spadek częstości złamań. Przyczyna tego zjawiska nie jest dokładnie znana. Z obserwacji wynika, że w okresie rozwojowym do 20 złamań ma ok. 70% dzieci, pomiędzy 21-40 złamań ok. 21% dzieci oraz powyżej 50 złamań ma ok. 9% chorych. Tak znacząca liczba złamań wpływa niewątpliwie na możliwości funkcjonalne tych dzieci. W związku z tym nie chodzi samodzielnie ok. 26% dzieci, chodzi słabo z pomocą innych osób lub chodzi z pomocą sprzętu ortopedycznego na bardzo małych dystansach ok. 31 % chorych i tylko 43% dzieci chodzi samodzielnie i sprawnie pokonując dłuższe odległości. W tej grupie przeważają pacjenci z typem III choroby, chorzy, u których stwierdzono różnego rodzaju powikłania zrostu kości lub postępującą osteoporozę oraz tacy, którzy mieli wielokrotne złamania w tym samym miejscu. Swoje funkcje ruchowe ok. 44% chorych wspomaga stosując różnego rodzaju sprzęt ortopedyczno-rehabilitacyjny. Najczęściej jest to wózek inwalidzki, kule łokciowe, balonik, łuski stabilizujące lub gorsety. Wielokrotne złamania, towarzyszący temu ból oraz powtarzające się w związku z tym okresy unieruchomienia kości, jak również ograniczona aktywność ruchowa, wpływają niekorzystnie na układ kostny powodując osłabienie siły mięśniowej oraz osteoporozę kości z nieczynności. Taki stan powoduje kolejne złamania i pacjent wpada w tzw. błędne koło: złamanie - unieruchomienie -

osteoporoza - złamanie. W tym czasie pojawiają się również deformacje kostne będące wynikiem: przyjmowania niekorzystnych, często przymusowych pozycji przez dziecko, niekorzystnie działających sił zewnętrznych (siły ciężkości), lub nieodpowiednio dostosowanego zaopatrzenia ortopedycznego (za duże siedziska w wózkach, czy brak możliwości dotykania przez dziecko stopami do podnóżka). Poza tym pojawiające się liczne deformacje bardzo często utrudniają, bądź wręcz uniemożliwiają podjęcie przez dziecko samodzielnego stania czy chodzenia. Powoduje to powolne uzależnienie się chorego dziecka od pomocy innych osób oraz skazanie dziecka na życie w inwalidztwie. Wrodzona łamliwość kości stanowi heterogenną grupę dziedzicznych zaburzeń budowy matrycy kostnej. Nieprawidłowości w syntezie lub strukturze I typu kolagenu manifestują się klinicznie nawracającymi złamaniami, a wtórne deformacje kostne stają się przyczyną znacznego niedoboru wzrostu i trwałego kalectwa. Pomimo postępu w zakresie wyjaśniania podstaw biochemicznych i genetycznych defektu matrycy kostnej nie istnieje dotychczas skuteczne leczenie w przypadkach wrodzonej łamliwości kości. Postępowanie polega na operacyjnych korekcjach deformacji oraz leczeniu usprawniającym. Szansę leczenia farmakologicznego stworzyły leki z grupy bisfosfonianów, będących inhibitorami resorpcji kostnej, co w przypadku zwiększonego obrotu kostnego i zmniejszonego formowania kości w przebiegu wrodzonej łamliwości kości stwarza szansę zwiększenia masy kostnej. Bisfosfoniany są syntetycznymi związkami, analogicznymi do występujących w płynach ustrojowych pirofosforanów będących naturalnymi inhibitorami resorpcji kostnej. Doniesienia w piśmiennictwie odnośnie stosowania bisfosfonianów u dzieci: U dzieci z wrodzoną łamliwością kości dobry efekt przyrostu gęstości kości; U pacjentów z idiopatyczną osteoporozą młodzieńczą uzyskano wzrost zawartości minerału w kości (BMC); U dzieci z MPDZ uzyskano wzrost mineralizacji kości, zmniejszenie kalciurii i zmniejszenie częstości złamań; U dzieci z młodzieńczym zapaleniem stawów uzyskano wzrost gęstości mineralnej kości; U dzieci z białaczką uzyskano zmniejszenie hiperkalciurii; U dzieci z myositis ossificans i dermatomyositis uzyskano poprawę funkcjonalną. W Polsce bisfosfoniany (Aredia) znalazły się w zakresie leków do przepisywania na recepty po wniesieniu opłaty ryczałtowej, chorym w leczeniu przerzutów osteolitycznych w chorobach nowotworowych. Celem zastosowania Pamidronianu u dzieci z wrodzoną łamliwością kości jest wzmocnienie kości, poprawa sprawności ruchowej, zmniejszenie częstości złamań, złagodzenie bólu. Dzieci otrzymują Pamidronian (Aredia) w dawce 1mg/kg/dobę we wlewie dożylnym przez 3 kolejne dni, co 4 miesiące. Podawanie Pamidronianu nie jest samodzielną procedurą leczniczą, lecz musi być uzupełniane poprzez kontynuację ćwiczeń rehabilitacyjno-usprawniających, oraz ewentualne zabiegi chirurgiczne korygujące deformacje.