Obserwacje kliniczne dzieci z wrodzoną łamliwością kości rozpoznaną w okresie noworodkowym lub niemowlęcym

Clinical observation of children with osteogenesis imperfecta, which was diagnosed in neonatal period or in infancy

Karolina Beska, Danuta Chlebna-Sokół

Klinika Propedeutyki Pediatrii i Chorób Metabolicznych
Kości, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Department of Paediatric Propedeutics and Bone Metabolic
Diseases, Medical University of Lodz

Słowa kluczowe

wrodzona łamliwość kości, dzieci, złamania

Key words

osteogenesis imperfecta, children, fractures

Streszczenie

Wstęp. Wrodzona łamliwość kości (osteogenesis imperfecta, OI) to uwarunkowana genetycznie choroba tkanki łącznej, polegająca na obecności nieprawidłowego strukturalnie kolagenu i/lub niewystarczającej jego ilości w tkance kostnej i charakteryzująca się występowaniem złamań oraz zróżnicowanymi objawami klinicznymi. **Celem badania** jest kliniczna ocena stanu zdrowia i rozwoju ruchowego pacjentów oraz analiza biochemicznych markerów tworzenia i resorpcji kości. **Grupa badanych i metody.** Obserwacje dotyczą dziewięciorga dzieci w wieku od 1 do 4 lat, u których w pierwszym roku życia na podstawie objawów klinicznych i radiologicznych rozpoznano wrodzoną łamliwość kości typu III i rozpoczęto, zgodnie ze schematem kanadyjskim, cykliczną terapię lekiem antyresorpcyjnym z grupy bisfosfonianów. **Wyniki.** U każdego z badanych złamania wystąpiły już okołoporodowo, nawet podczas delikatnej pielęgnacji dziecka. Czworo pacjentów przeżyło więcej niż 15 złamań, znacząca większość złamań dotyczyła kości długich kończyn górnych i dolnych oraz żeber. U jednego z pacjentów opisano także złamania kręgów. U wszystkich dzieci stwierdzono miękkie kości czaszki, spłaszczenie potylicy, niebieskie zabarwienie twarówek oraz skrócenie i zniekształcenie kości długich kończyn górnych i dolnych. Rozwój ruchowy w pierwszym roku życia był opóźniony średnio o 2–3 miesiące, większe różnice w aktywności ruchowej były zauważalne u starszych dzieci. **Wnioski.** Wrodzona łamliwość kości typu III wymaga wdrożenia kom-

Abstract

Introduction. Osteogenesis imperfecta (OI) is a genetically determined disease of the connective tissue, consisting in the presence of a structurally abnormal collagen and / or insufficient quantities to bone and characterized by the presence of fractures and diverse clinical manifestations. **The aim of the study** is clinical evaluation of health and motor development of patients and analysis of biochemical markers of bone resorption and creation. **Group studied and methods.** Observation consisted of nine children aged 1 to 4 years, in which in the first year of their life, based on clinical and radiological symptoms diagnosed osteogenesis imperfecta type III and began, according to the diagram Canadian cyclic therapy with antiresorptive drugs from the group of bisphosphonates. **Results.** In each of examined patients fractures occurred already perinatally, even during the delicate care of the child. Four patients had more than 15 fractures vast majority of fractures were reported in the long bones of the upper limbs and lower limbs and ribs. One of the patients had also described vertebral fractures. In all the children found soft bones of the skull, flattened occiput, blue discoloration of the sclera and shortening and deformation of long bones of the arms and legs. Motor development in the first year of life was delayed by an average of 2-3 months, greater differences in physical activity were apparent in older children. **Conclusions.** Osteogenesis imperfecta type III requires the implementation of a comprehensive, multidisciplinary treatment from the first

pleksowego, wielospecjalistycznego leczenia już od pierwszych tygodni życia. Dotychczasowe obserwacje pozwalają sądzić, iż postać wrodzonej łamliwości kości przebiegająca z ciężkim kalectwem i niemożnością samodzielnego poruszania się ma szansę na znaczne zmniejszenie objawów niepełnosprawności, a nawet daje możliwość samodzielnego chodzenia.

Endokrynol. Ped. 2016.15.4.57.33-42.
© Copyright by PTEiDD 2016

Wstęp

Wrodzona łamliwość kości (osteogenesis imperfecta, OI) jest uwarunkowaną genetycznie dysplazją kostną. W wyniku nieprawidłowej budowy i/lub niewystarczającej ilości kolagenu w tkance kostnej dochodzi do obniżenia wytrzymałości kości i ich zwiększonej podatności na złamania oraz deformacje kostne [1]. Najczęstszą i zarazem najlepiej poznaną przyczyną OI są mutacje genów COL1A1 i COL1A2, kodujących odpowiednio łańcuchy $\alpha 1$ i $\alpha 2$ kolagenu typu I [2,3]. Odpowiadają one za 90% przypadków tej choroby. Znane są także inne mutacje genów kodujących białka uczestniczące w biosyntezie kolagenu, które warunkują wystąpienie objawów wrodzonej łamliwości kości i dotyczą około 10% przypadków [4]. Częstość występowania wrodzonej łamliwości kości na świecie i w Polsce jest zbliżona, wynosi 6–7/100 tysięcy urodzeń. OI zaliczana jest do chorób rzadkich, inaczej zwanych sierocymi [5].

Wyróżnia się 4 główne typy tej choroby, zaproponowane w 1979 r. przez Sillence'a [6]. Na podstawie objawów klinicznych oraz zmian w tkankach zawierających kolagen, a także w oparciu o sposób dziedziczenia ustalono, iż typ I to postać najłagodniejsza i najczęstsza, obejmująca pacjentów, u których w wyniku braku ekspresji zmutowanego allelu występuje zmniejszona produkcja kolagenu, a co za tym idzie jego ilościowy defekt. Typ II jest typem najcięższym, letalnym *in utero* lub w okresie perinatalnym z powodu powikłań oddechowych lub krążeniowych. III typ to odmiana postępująco-deformująca, najcięższa u dzieci, które przeżyły okres noworodkowy, i prowadząca do trwałej niepełnosprawności chorego. Pacjenci z tym typem są przedmiotem niniejszej pracy. Zaburzona jest tutaj struktura kolagenu, co prowadzi do jego defektu jakościowego. Typem najbardziej zróżnicowanym fenotypowo jest typ IV OI. Charakteryzuje się on średniociężkim przebie-

giem, co związane jest z defektem jakościowym i ilościowym kolagenu typu I. Wraz z postępowaniem wiedzy na temat wrodzonej łamliwości kości oraz metod diagnostyki genetycznej w ostatnich latach opisano kolejne typy OI. Klinicznie zaliczane są one do podstawowych postaci wyodrębnionych przez Sillence'a, spowodowane jednak są mutacjami w innych genach tzw. niekolagenowych [7–11].

Pediatr. Endocrinol. 2016.15.4.57.33-42.
© Copyright by PTEiDD 2016

giem, co związane jest z defektem jakościowym i ilościowym kolagenu typu I. Wraz z postępowaniem wiedzy na temat wrodzonej łamliwości kości oraz metod diagnostyki genetycznej w ostatnich latach opisano kolejne typy OI. Klinicznie zaliczane są one do podstawowych postaci wyodrębnionych przez Sillence'a, spowodowane jednak są mutacjami w innych genach tzw. niekolagenowych [7–11].

W obrazie klinicznym osteogenesis imperfecta dominuje nadmierna kruchość kości, która prowadzi do występowania złamań niskoenerygetycznych, spotykanych już w życiu płodowym. Innymi objawami ze strony układów kostno-stawowego i mięśniowego są zmniejszenie masy kostnej, deformacje i dysproporcje szkieletu, zahamowanie wzrastania, obniżone napięcie mięśniowe, nadmierna ruchomość w stawach, przewlekłe bóle kostne. Powyższe objawy prowadzą do różnego stopnia ograniczenia i opóźnienia sprawności motorycznej pacjenta [12]. Wrodzona łamliwość kości to także objawy ze strony innych narządów, których prawidłowe funkcjonowanie zależy od kolagenu typu I. U większości pacjentów występuje niebieskie zabarwienie twardówek oraz niepełne tworzenie się zębiny, a tym samym szkliwa, nazywane dentinogenesis imperfecta [13]. Obserwuje się także upośledzenie słuchu, a w skrajnych przypadkach nawet jego utratę [14,15]. Stosunkowo częstym problemem są trudności w oddychaniu związane zarówno z deformacją klatki piersiowej jak i osłabieniem siły mięśni oraz nieprawidłową budową tkanki płucnej. Innymi objawami są zwiększona skłonność do podbiegnięć krwawych i krwawienia z nosa w wyniku kruchości naczyń, tendencje do przepuklin oraz scieżnienie skóry.

Celem badania jest kliniczna ocena stanu zdrowia i rozwoju ruchowego pacjentów z wrodzoną łamliwością kości oraz analiza biochemicznych markerów tworzenia i resorpcji kości. Ob-

serwacje pacjentów, jak też diagnostyka i leczenie będące tematem niniejszego artykułu, prowadzone są w Klinice Propedeutyki Pediatrii i Chorób Metabolicznych Kości Uniwersytetu Medycznego w Łodzi i stanowią fragment rozprawy doktorskiej, w ramach której badania są obecnie kontynuowane.

Grupa badanych dzieci i metody badań

Obserwacje dotyczą dziewięciorga dzieci w wieku od 1 do 4 lat (cztery dziewczynki i pięciu chłopców), u którychw okresie noworodkowym (siedmiorgo dzieci) bądź wczesnodziecięcym (dwoje dzieci) na podstawie objawów klinicznych i radiologicznych rozpoznano wrodzoną łamliwość kości typu III. U wszystkich dzieci stwierdzono wówczas liczne deformacje kości kończyn górnych i dolnych, miękkie kości czaszki, płaską potylicę, duże ciemię przednie, trójkątną twarz oraz niebieskie zabarwienie twardówek. Większość pacjentów prezentowała przykurcze w stawach oraz szerokie szwy czaszkowe, udwojga badanych w rtg czaszkipotwierdzono obecność kostek Wormiana. Diagnostyka obrazowa polegała na wykonaniu zdjęcia radiologicznego całego ciała (babygram), które u każdego z pacjentów wykazało obecność licznych przebytych bądź świeżych złamań. Obecnie u wszystkich pacjentów prowadzona jest, zgodnie ze schematem kanadyjskim, terapia lekiem antyresorpcyjnym z grupy bisfosfonianów (pamidronian), podawanym dożylnie co 2,3 lub 4 miesiące w zależności od wieku dziecka [16]. Sześciorgo z badanych otrzymało pierwszą dawkę leku w okresie noworodkowym, troje rozpoczęło leczenie w późniejszym wieku (2, 3, 4 m.ż.). Wszystkie dzieci miały prowadzony rejestr złamań (liczba i lokalizacja złamania), badanie przedmiotowe z dokładną oceną układu kostnego i bieżącym etapem rozwoju ruchowego, a także u każdego z pacjentów oznaczono w surowicy markery metabolizmu kostnego. W analizie biochemicznej wzięto pod uwagę aktywność izoenzymu kostnego fosfatazy zasadowej (oznaczoną metodą immunoenzymatyczną), stężenie osteokalcyny (określone metodą ELISA) oraz stężenie wskaźników gospodarki wapniowo-fosforanowej (jony wapnia, fosforu, magnezu w surowicy), parathormonu oraz metabolitu wątrobowego witaminy D – 25OHD (metodą chemiluminescencji)

Wyniki

Jak wynika z dokumentacji medycznej, u każdego z dzieci prenatalnie stwierdzono nieprawidłowości układu kostnego na podstawie usg wewnątrzmacicznego: u siedmiorga uwidoczniiono liczne złamania wewnątrzmaciczne, u dwojga opisano jedynie skrócenie kości udowych. Trudno jednak ustalić dokładną liczbę złamań przebytych wewnątrzmacicznie, zwłaszcza iż u każdego z badanych złamania dokonywały siętakże okołoporodowo. Powstawały one nawet podczas delikatnej pielęgnacji dziecka. Pięcioro dzieci, w wieku 0–18 miesięcy, przebyło mniej niż 10 złamań: czworo przebyło 15 lub więcej złamań; troje z nich było w wieku 3–4 lat, a u jednego złamania stwierdzono w wieku noworodkowym; większość złamań powstała prenatalnie. Złamania dotyczyły głównie kości długich kończyn górnych i dolnych oraz żeber. U jednego z pacjentów opisywane są także złamania kręgów (tabela I).

Badanie przedmiotowe ze szczególnym zwróceniem uwagi na układ kostny oraz rozwój ruchowy przeprowadzono jednocześnie z pobraniem surowicy celem oznaczenia stężenia markerów metabolizmu kostnego. U wszystkich dzieci obserwowano miękkie kości czaszki, spłaszczenie potylicy, niebieskie zabarwienie twardówek oraz skrócenie i zniekształcenie kości długich kończyn górnych i dolnych. Sześciorgo badanych charakteryzowało się dużym ciemiem przednim (4 x 5 cm lub więcej) oraz trójkątnym kształtem twarzy z wydatnymi guzami czołowym. Wyraźnie szerokie szwy czaszkowe stwierdzono u jednej dziewczynki i dwóch chłopców. U jednego z dzieci występowały deformacje stóp pod postacią ich końsko-szpotałości. W pojedynczych przypadkach rozpoznano przykurcze w stawach kończyn dolnych oraz przymusowe ustawienie nadgarstków w zgięciu dłoniowym (tabela II) i nisko osadzone małżowiny uszne. W momencie oceny rozwoju ruchowego dwoje dzieci było w okresie noworodkowym, natomiast dwoje na początku okresu niemowlęcego (2 i 3 m.ż.) wykazywało znaczną aktywność ruchową kończyn górnych i dolnych, ale w pozycji na brzuchu nie unosiły głowy. Jeden z pacjentów w wieku 11 miesięcy nabył umiejętność samodzielnego siedzenia, 18-miesięczna dziewczynka potrafiła obracać się z pleców na brzuch i z brzucha na plecy i też samodzielnie siedziała. Podczas prowadzenia obserwacji dwoje dzieci było w wieku 3 lat, jednak ich rozwój ruchowy znacznie się różnił: chłopiec samodzielnie chodził na szerokiej podstawie, na-

Tabela I. Charakterystyka złamań u dzieci z Ol typ III – analiza indywidualna
Table I. Characteristic of fractures in children with Ol type III – individual analysis

PACJENT	PŁEĆ	WIEK DZIECKA NA POCZĄTKU OBSERWACJI [m-ce]	ZŁAMANIA			
			WEWNĄTRZMACICZNE	KOŚCI DŁUGICH	ŻEBER	KRĘGÓW
A.C.	męska	pierwszy m.ż.	7 złamań kości długich	1	0	0
M.D.	żeńską	6	Prawa kość udowa, wielomiejscowe złamania kości udowej lewej	Kość ramienna prawa, kość udowa lewa x2, kość udowa prawax2,	0	0
K.O.	żeńską	21	Wielomiejscowe złamania obu kości ramiennych, kości obu przedramion, obu kości udowych, kości obu podudzi, żebro VII	Kość łokciowa lewa, kość udowa lewa, kość ramienna prawa,		
F.D.	męska	13	Kość udowa lewa	16 złamań kości długich kończyn i żeber		0
L.C.	żeńską	pierwszy m.ż.	Kości obu przedramion, obie kości ramienne, kość udowa lewa x3, kość udowa prawa x2, kości obu podudzi	Kość ramienna prawa,	Liczne złamania	2 kręgi piersiowe
S.K.	męska	pierwszy m.ż.	Kość udowa lewa, obie kości podudzia lewego	Obie kości podudzia lewego, obie kości udowe	0	0
N.P.	męska	pierwszy m.ż.	?	9	0	0
M.F.	męska	pierwszy m.ż.	Żebro V i VI, obie kości przedramienia prawego, obie kości przedramienia lewego, wielokrotne złamania obu kości udowych, obie kości podudzia prawego, obie kości podudzia lewego	Kość ramienna prawa	Żebro VII, VIII	0
H.G.	żeńską	20	Obojczyk prawy, żebra, wielomiejscowe złamania obu kości ramiennych, kości promieniowej lewej, obu kości udowych, kości obu podudzi	4 po urodzeniu	0 po urodzeniu	0

tomiast dziewczynka poruszała się pełzając i z takiej pozycji samodzielnie siadała. Różnica w ich rozwoju wynikała z deformacji kości kończyn dolnych, które u chłopca nie były takie duże, a dodatkowo przeżył on już operacje stabilizujące kość wewnątrzszpikowymi drutami. Ostatni z opisy-

wanych pacjentów to 4-letnia dziewczynka, która przemieszczała się na pośladkach, samodzielnie stawała trzymając się podparcia. Jednak należy wyraźnie podkreślić, iż każde z tych dzieci miało prowadzoną systematyczną rehabilitację wspomagającą rozwój ruchowy (tabele III, IV).

Tabela II. Charakterystyka objawów klinicznych obecnych przy przyjęciu do Kliniki u dzieci z Ol typ III – ocena indywidualna

Table II. Characteristic of clinical symptoms present in an admission to the Department in children with Ol type III – individual result

Pacjent	Płeć	Wiek dziecka na początku obserwacji [m-ce]	Objawy kliniczne stwierdzone przy przyjęciu podczas pierwszego badania pacjenta								
			Deformacje/ skrócenie kończyn	Przykurcze w stawach	Stopy koślawe	Trójkątna twarz	Miękka/ płaska potylicy	Duże ciemię przednie	Kostki Wor-miana	Szerokie szwy czaszkowe	Niebieskie zabarwienie twardówek
A. C.	męska	pierwszy m.ż.	+	-	-	-	+	-	-	-	+
M. D.	żeńską	6	+	+	+	+	+	+	+	-	+
K. O.	żeńską	21	+	-	-	+	+	-	-	-	+
F. D.	męską	13	+	-	-	-	+	-	-	-	+
L. C.	żeńską	pierwszy m.ż.	+	-	-	+	+	+	+	+	+
S. K.	męską	pierwszy m.ż.	+	-	-	-	+	+	-	+	+
N. P.	męską	pierwszy m.ż.	+	-	-	+	+	+	-	-	+
M. F.	męską	pierwszy m.ż.	+	+	-	+	+	+	-	+	+
H. G.	żeńską	20	+	-	-	+	+	+	-	-	+

Nie ma wytycznych dotyczących zakresu wartości prawidłowych dla aktywności izoenzymu kostnego fosfatazy zasadowej (IKFZ) u dzieci. Średnia arytmetyczna badanej wartości wynosiła 120,01 U/l, u sześciorga dzieci aktywność oznaczanego enzymu pozostawała poniżej tej wartości. Mediana dla aktywności izoenzymu kostnego fosfatazy zasadowej wynosiła 109,3 U/l. Stężenie osteokalcyny (OC) oznaczone było przed i tuż po podaży pamidronianu. U wszystkich badanych wartość tego wskaźnika kościotworzenia pozostawała w zakresie wartości referencyjnych. Obserwowano zależność pomiędzy stężeniem osteokalcyny a aktywnością izoenzymu kostnego fosfatazy zasadowej, a mianowicie im niższe było stężenie OC, tym wartość aktywności IKFZ była wyższa. Stężenie metabolitu wątrobowego witaminy D było prawidłowe u pięciorga pacjentów. Dwoje dzieci miało niedobór witaminy D, pomimo stosowanej suplementacji preparatami farmakologicznymi, natomiast u innych dwojga stężenie metabolitu wątrobowego witaminy D przekroczyło wartość 100 ng/ml. Nieznaczną hiperkalcemię wykazano tylko u jednego dziecka, u pozostałych stężenie jonów wapnia w surowicy było prawidłowe. Hipomagnezemia występowała także tylko u jednego pacjenta, nie stwierdzono hiper-magnezemia. Stężenie jonów fosforu u wszystkich pacjentów pozostawało w granicach wartości

prawidłowych. U czworga dzieci opisano obniżone stężenie parathormonu, u pięciorga wartość ta mieściła się w zakresie wartości referencyjnych.

Okazało się, iż dzieci które otrzymywały leczenie antyresorpcyjne w obserwowanym czasie, przebyły mniej złamań niż dzieci, u których w tym samym okresie wystąpiły przerwy w leczeniu. Zaburzenie ciągłości terapii wynikało z infekcji u dziecka bądź przebytych zabiegów operacyjnych (konieczne jest zachowanie 4-miesięcznej przerwy pomiędzy zabiegiem a podażą kolejnego cyklu pamidronianu). Zwracał uwagę również fakt, iż u pacjentów z regularnym leczeniem do złamań dochodziło przy stosunkowo większych urazach niż u dzieci z wydłużonymi odstępami pomiędzy kolejnymi dawkami pamidronianu.

Objawy kliniczne analizowane podczas kolejnych hospitalizacji przedstawiono w formie opisowej (tabela II). Podczas pierwszej kontroli, po 2 lub 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia (w zależności od wieku dziecka), wykazano stopniowe ustępowanie objawów klinicznych opisanych w tabeli II. Natomiast podczas drugiej kontroli największą poprawę stwierdzono u dzieci najmłodszych. Przede wszystkim wzrosła twardość kości, zmniejszyło się ciemię przednie, zwężyły szwy czaszkowe i wzrosło napięcie mięśniowe. Pozostałe zmiany dotyczyły rozwoju ruchowego i zawarte

Tabela III. Rozwój aktywności ruchowej u dzieci z OI typ III w wieku poniżej 12 m. ż. Obserwacje prowadzone w odstępach 2 miesięcy i odnoszone w ocenie do zdrowych dzieci – wartości indywidualne

Table III. Development of motor activity in children with OI type III, under the age of 12 months. Observations were conducted every 2 months and recognized in the assessment to the healthy children – the individual values

Pacjent	Płeć	Wiek dziecka na początku obserwacji [m-ce]	Rozwój ruchowy dzieci < 12 m.ż.			
			Badanie przy przyjęciu		Kontrola I	Kontrola II
A. C.	męska	pierwszy miesiąc życia	opis	W pozycji na brzuchu przekłada głowę z boku na bok	opis	W pozycji na brzuchu nie unosi głowy, przy podciąganiu do siadania głowa opada ku tyłowi, nie opiera się na przedramionach
			wniosek	Rozwój ruchowy odpowiedni do wieku	wniosek	Rozwój ruchowy odpowiada średniej dla 1 m.ż.
M. D.	żeńską	6	opis	W pozycji na brzuchu unosi głowę do góry, przy podciąganiu do siadania głowa przez chwilę jest wyprostowana	opis	Przy podtrzymywaniu w pozycji siedzącej głowę przez utrzymuje w przedłużeniu kręgosłupa, obraca się na boki, siedzi z podparciem, w pozycji na brzuchu nie przenosi ciężaru z jednej ręki na drugą.
			wniosek	Rozwój ruchowy odpowiada średniej dla 3 m.ż.	wniosek	Rozwój ruchowy odpowiada średniej dla 5 m.ż.
L. C.	żeńską	pierwszy miesiąc życia	opis	W pozycji na brzuchu przekłada głowę z boku na bok	opis	W pozycji na brzuchu unosi na niewielką wysokość głowę i tułów podpierając się na przedramionach, przekręca się z brzucha na plecy, przy podciąganiu do siadania głowa przez chwilę jest chwytanie wyprostowana
			wniosek	Rozwój ruchowy odpowiedni do wieku	wniosek	Rozwój ruchowy odpowiada średniej dla 2 m.ż.
S. K.	męska	pierwszy miesiąc życia	opis	W pozycji na brzuchu nie przekłada głowy z boku na bok	opis	W pozycji na brzuchu unosi głowę i przekłada na boki, przy podciąganiu do siadania głowa przez chwilę chwytanie wyprostowana, nie opiera się na przedramionach
			wniosek		wniosek	Rozwój ruchowy odpowiada średniej dla 2 m.ż.

N. P.	męska	pierwszy miesiąc życia	opis	W pozycji na brzuchu nie przekłada głowy z boku na bok	opis	W pozycji na brzuchu nie unosi głowy, przy podciąganiu do siadania głowa opada ku tyłowi, nie opiera się na przedramionach	opis	W pozycji na brzuchu unosi głowę i przekłada ją na boki, podpira się na niewielką wysokość na przedramionach, nie obraca się na boki, nie przekręca się z brzuch na plecy, podtrzymywane w pozycji siedzącej musi mieć podtrzymywaną głowę
			wniosek		wniosek	Rozwój ruchowy odpowiada średniej dla 1 m.ż.	wniosek	Rozwój ruchowy odpowiada średniej dla 3 m.ż.
M. F.	męska	pierwszy miesiąc życia	opis	W pozycji na brzuchu nie przekłada głowy z boku na bok	opis	W pozycji na brzuchu nie unosi głowy, przy podciąganiu do siadania głowa opada ku tyłowi, nie opiera się na przedramionach	opis	W pozycji na brzuchu przekłada głowę z boku na bok, ale nie unosi kończyn górnych i dolnych do góry, nie obraca się na boki, nie przekręca się z brzuch na plecy, podtrzymywane w pozycji siedzącej musi mieć podtrzymywaną głowę
			wniosek		wniosek	Rozwój ruchowy odpowiada średniej dla 1 m.ż.	wniosek	Rozwój ruchowy odpowiada średniej dla 2 m.ż.

są w tabeli III. U dzieci w drugim roku życia dynamika ustępowania nieprawidłowych objawów klinicznych była nieznacząca.

Dyskusja

III typ wrodzonej łamliwości kości jest najcięższą postacią choroby u dzieci, które przeżyły okres płodowy i okołoporodowy. Opisy kliniczne tych pacjentów są obecnie przedmiotem szeregu publikacji [16–18]. Postęp wiedzy naukowej w tym zakresie sprawił, że objawy sugerujące wrodzoną łamliwość kości są rozpoznawane już u noworodków i dzieci te są przesyłane do ośrodków specjalistycznych, gdzie pogłębiona diagnostyka pozwala na rozpoznanie choroby [19]. Obecnie wiadomo, iż przy typowym fenotypie rozpoznanie opiera się na objawach klinicznych i radiologicznych. Badania genetyczne, aczkolwiek wskazane, nie muszą być bezwzględnie wykonywane, zwłaszcza iż nie są one powszechnie dostępne, szczególnie w przypadku mutacji białek niekolagenowych. Z ustaleniem rozpoznania wiąże się włączenie leczenia ob-

jawowego bisfosfonianami zgodnie z zaleceniami szkoły kanadyjskiej [20]. Do leczenia osteogenesis imperfecta we wczesnym okresie życia stosowany jest pamidronian sodu. Opracowano schematy leczenia w zależności od wieku dziecka. Jak wynika z naszych spostrzeżeń, zarówno wcześniejszych jak i przedstawionych w tej pracy, leczenie to systematycznie prowadzi do poprawy stanu zdrowia dziecka [21]. Najwcześniejszymi zauważonymi przez nas efektami były poprawa twardości kości, zmniejszenie ciemienia przedniego i wzrost napięcia mięśniowego. Najbardziej widoczna poprawa występuje wówczas, gdy leczenie włączone jest w pierwszych tygodniach życia.

W opisanym badaniu udowodniono bardzo zróżnicowany obraz kliniczny wrodzonej łamliwości kości typu III u poszczególnych dzieci, co jest uwarunkowane w głównej mierze patomechanizmem genetycznym choroby. Jak wspomniano we wstępie, mutacje genów COL1A1 i COL1A2 dotyczą 90% pacjentów, u pozostałych występują mutacje genów tzw. niekolagenowych. Biorąc pod uwagę podłoże genetyczne, wyróżniamy XVI typów OI [11], które klinicznie zaliczane są do jedne-

Tabela IV. Rozwój aktywności ruchowej u dzieci z OI typ III w wieku powyżej 12 m. ż. Obserwacje prowadzone w odstępach 3 miesięcy i odnoszone w ocenie do zdrowych dzieci – wartości indywidualne

Table IV. Development of motor activity in children with OI type III, aged over 12 months. Observations were conducted every 3 months and recognized in the assessment to the healthy children – the individual values

Pacjent	Płeć	Wiek dziecka na początku obserwacji [m-ce]	Rozwój ruchowy dzieci > 12 m.ż.					
			Badanie przy przyjęciu		Kontrola I		Kontrola II	
K. O.	żeńską	21	opis	Samodzielnie siedzi, pełza, nie raczkuje, nie chodzi	opis	Samodzielnie siada, pełza, nie raczkuje, nie chodzi	opis	Samodzielnie wstaje podpierając się mebli/szczelków, nie raczkuje, nie chodzi
			wniosek	Rozwój ruchowy odpowiada średniej dla 8 m.ż.	wniosek	Rozwój ruchowy odpowiada średniej dla 9 m.ż.	wniosek	Rozwój ruchowy odpowiada średniej dla 10 m.ż.
F. D.	męską	13	opis	Siedzi bez podparcia, samodzielnie siada, samodzielnie wstaje podpierając się mebli/szczelków, chodzi przy szczelkach	opis	Samodzielnie stawia pierwsze kroki	opis	Samodzielnie chodzi
			wniosek	Rozwój ruchowy odpowiedni do wieku	wniosek	Rozwój ruchowy odpowiedni do wieku	wniosek	Rozwój ruchowy odpowiedni do wieku
H. G.	żeńską	20	opis	Siedzi samodzielnie, nie raczkuje, nie chodzi	opis	Samodzielnie siada, nie chodzi, nie raczkuje, porusza się na plecach odpychając się rękoma	opis	Nie chodzi, nie raczkuje, porusza się na pośladkach
			wniosek	Rozwój ruchowy odpowiada średniej dla 8 m.ż.	wniosek	Rozwój ruchowy odpowiada średniej dla 9 m.ż.	wniosek	Rozwój ruchowy odpowiada średniej dla 9 m.ż.

go z czterech typów głównych zaproponowanych przez Sillence'a. Różnice polegają na obecności dodatkowych pojedynczych objawów, jak na przykład deformacji stóp, nadmiernej wiotkości bądź przykurczów w stawach.

Liczba złamań kości długich kończyn górnych i dolnych oraz kręgów po urodzeniu jest bardzo różna i nie zawsze są one radiologicznie potwierdzone. U większości dzieci objętych niniejszym badaniem występowały złamania wewnątrzmaciczne, co do niedawna uważano za objawy typowe dla II typu wrodzonej łamliwości kości. Okazuje się jednak, że dość często są one rozpoznawane w przypadku postaci deformująco-postępującej (typ III).

Rozwój ruchowy pacjentów był oceniany przy przyjęciu (na początku badania) i podczas dwóch kolejnych hospitalizacji związanych z podażą leku, co dwa miesiące w pierwszym roku życia i co trzy miesiące w drugim roku życia. Licz-

ba złamań i rozwój motoryczny dzieci zależał w głównej mierze od systematyczności terapii pamidronianem sodu. Im częściej występowały przerwy w leczeniu lub były one dłuższe, tym większa była liczba złamań niż u dzieci regularnie leczonych w analogicznym czasie. Obserwowano także, iż nieprzestrzeganie schematu leczenia prowadziło do złamań na skutek mniejszej siły urazu. Wszystkie badane dzieci miały prowadzoną rehabilitację, jednakże regularność tego rodzaju leczenia była zmienna, co miało związek zarówno z trudnościami organizacyjnymi, jak też z częstymi złamaniami. Badania nasze potwierdzają wcześniejsze doniesienia [22], iż systematyczna codzienna rehabilitacja ruchowa przynosi najlepsze efekty. Powinna być ona prowadzona przez dobrze przygotowanych specjalistów, także często wbrew oporom rodziców. Przedstawione obserwacje pozwalają mieć nadzieję, iż dzieci z OI typu III leczone dożylnymi preparatami bisfosfo-

nianów, u których zastosowano stabilizację kości z użyciem różnego rodzaju prętów wewnątrzszpikowych [23], będą mogły samodzielnie chodzić. Istotne jest nasze spostrzeżenie, iż u młodszych dzieci poprawa po dwu cyklach podaży pamidronianu była większa aniżeli u starszych, co podkreśla konieczność jak najwcześniejszego włączenia leczenia tym preparatem. Podczas prowadzonych obserwacji oceniono również rozwój psychospołeczny każdego dziecka, który okazał się odpowiedni do wieku kalendarzowego. Szczegółowa ocena tego rozwoju będzie przedmiotem innej naszej pracy.

W badaniu wykazano również zależność pomiędzy aktywnością IKFZ a liczbą złamań. Im większa liczba złamań, które przebyło dziecko, tym wyższa była aktywność frakcji kostnej fosfatazy zasadowej, co można tłumaczyć wyraźnie przyspieszonym obrotem kostnym. Obserwowano także wzrost aktywności IKFZ przy niższym stężeniu OC, co mogłoby potwierdzić większą przydatność izoenzymu aniżeli osteokalcyny w ocenie aktywności metabolizmu kostnego u dzieci z licznymi złamaniami. Podobne wyniki uzyskali Bowden i wsp., jednakże porównywali oni stężenie osteokalcyny i aktywność fosfatazy zasadowej, a nie tylko jej frakcji kostnej (OC/FZ). Szeroki zakres stężenia metabolitu wątrobowego witaminy D, jaki obserwowano w naszych badaniach, wynikał najprawdopodobniej z wielkość stosowanej dawki witaminy D. Najniższy poziom (10,6 mg/dl) stwierdzono u noworodka, którego matka otrzymywała w ciąży między 400 a 800 U/l witaminy D, natomiast najwyższe wartości (111,3 mg/dl oraz 104,7 mg/dl) uzyskano u dwojga innych pacjentów, u których była stosowana systematyczna suplementacja w ilości 1800 U/l. Badania nie wykazały istotnych różnic i zależności dotyczących stężenia jonów wapnia, fosforu i magnezu oraz stężenia parathormonu w surowicy.

Podsumowanie

Wyniki naszych badań wykazały, iż przebieg choroby z możliwością uruchomienia dziecka i znacznego zmniejszenia niepełnosprawności uwarunkowany jest szeregiem czynników związanych m. in. z leczeniem i opieką pielęgnacyjną. Ważne znaczenie przypisuje się przede wszystkim wczesnemu wdrożeniu leczenia antyresorpcyjnego oraz właściwemu zaopatrzeniu złamań z odpowiednio wczesnym leczeniem ortopedycznym złamań i zniekształceń kośćca. Niezwykle istotną rolę odgrywają działania rehabilitacyjne, a w tym zakresie aktywność rodziców i opiekunów. Należy także wspomnieć o niekorzystnym wpływie zaburzeń dotyczących innych narządów i układów, zarówno związanych z samą chorobą, jak też współistniejących, oraz powikłań.

Wyniki przedstawionych badań oparte są na nielicznej grupie dzieci, ale badania te są kontynuowane jako praca doktorska. Potrzebne są dalsze badania dzieci z wrodzoną łamliwością kości typu III, aby określić przydatność biochemicznych markerów mineralizacji kości do monitorowania odpowiedzi na terapię, co może się przełożyć na określenie czasu trwania leczenia.

Wnioski

Wrodzona łamliwość kości typu III wymaga wdrożenia kompleksowego, wielospecjalistycznego leczenia już od pierwszych tygodni życia.

Nasze dotychczasowe obserwacje pozwalają sądzić, iż dzieci z postacią wrodzonej łamliwości kości przebiegającą z ciężkim kalectwem i nieumiejętnością samodzielnego poruszania się mają szansę na znaczne zmniejszenie objawów niepełnosprawności, a nawet możliwość samodzielnego chodzenia.

1. Roughley P.J., Rauch F., Glorieux R.H.: Osteogenesis imperfecta – clinical and molecular diversity. *Eur. Cell. Mater.*, 2003;5, 41-47.
2. Peterson C.R.: Osteogenesis imperfecta and other heritable disorders of bone. *Bailliere's Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997;11(1), 195-213.
3. Kostyk E., et al.: Molecular studies in osteogenesis imperfecta (OI). [P2]: Evaluation of intragenic polymorphic sites in COL1A1 and COL1A2 loci. *J. Appl. Genet.*, 1998;39(4), 349-365.
4. Beska K., Rusińska A., Michalus I., Chlebna-Sokół D.: Uwarunkowania genetyczne wrodzonej łamliwości kości – przegląd aktualnego piśmiennictwa. *Endokrynol. Ped.*, 13/2014;3(48), 57-64.
5. van Dijk F.S., Pals G., van Rijn R.R. et al.: Classification of Osteogenesis Imperfecta revisited. *Eur. J. Med. Genet.*, 2010;53, 1-5.
6. Sillence D.O., Senn A., Danks D.M.: Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J. Med. Genet.*, 1979;16, 101-116.
7. Pyott S.M., Tran T.T., Leistriz D.F. et al.: WNT1 mutations in families affected by moderately severe and progressive recessive osteogenesis imperfecta. *Am. J. Hum. Genet.*, 2013;92, 590-597.
8. Rauch F., Lalic L., Roughley P. et al.: Relationship between genotype and skeletal phenotype in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J. Bone Miner. Res.*, 2010;25, 1367-1374.
9. van Dijk F.S., 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.
10. Galicka A.: Mutations of noncollagen genes in osteogenesis imperfecta-implications of the gene products in collagen biosynthesis and pathogenesis of disease. *Postepy Hig. Med. Dosw. (Online)*, 2012;66, 359-371.
11. Forlino A., Marini J.C.: Osteogenesis imperfecta. *Lancet.*, 2016;387, 1657-1671.
12. Engelbert R.H., Uiterwaal C.S., Gulsans V.A. et al.: Osteogenesis imperfecta in childhood: prognosis for walking. *J. Pediatr.*, 2000;137, 397-402.
13. Biria M., Abbas F.M., Mozaffar S. et al.: Dentinogenesis imperfecta associated with osteogenesis imperfecta. *Dent. Res. J.*, 2012;9, 489-494.
14. Michell C., Patel V., Amirfeyz R. et al.: Osteogenesis imperfecta. *Current Orthopaedics*, 2007;21, 236-241.
15. Swinnen F.K., Coucke P.J., De Paepe A.M. 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.
16. van Dijk F.S., Sillence D.O.: Osteogenesis imperfecta: Clinical Diagnosis, Nomenclature and Severity Assessment. *Am. J. Med. Genet. Part A*, 2014;164A, 1470-1481.
17. van Dijk F.S., Cobben J.M., Karim-inejad A. et al.: Osteogenesis imperfecta: a review with clinical examples. *Mol. Syndromol.*, 2011;2, 1-20.
18. Michalus I., Jakubowska-Pietkiewicz E., Rusińska A. et al.: Wrodzona łamliwość kości jako stan zagrożenia życia noworodka. *Post. Neonatol.*, 2012;2(18), 52-56.
19. Jakubowska-Pietkiewicz E., Rusińska A., Michalus I. et al.: Wrodzona łamliwość kości typu III u noworodków – obserwacje własne. *Prz. Lek.*, 2012;36(3), 139-142.
20. Glorieux F.H., Bishop N.J., Plotkin H. et al.: Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N. Engl. J. Med.*, 1998;339, 947-952.
21. Dahan-Oliel N., Oliel S., Tsimicalis A. et al.: Quality of life in Osteogenesis imperfecta: A Mixed-methods systematic review. *Am. J. Med. Genet. Part A*, 2016;170A, 62-76.
22. Jelonek E., Graff K.: Obraz kliniczny i wybrane elementy fizjoterapii dzieci z wrodzoną łamliwością kości, czyli co każdy pediatra wiedzieć powinien. *Pediatr. Dypl.*, 2012;16,5, 42-52.
23. Napiontek N., Shadi M., Czubak J.: Wielopoziomowa osteotomia z zespoleniem prętem Rusha w leczeniu osteogenesis imperfecta. *Chir. Narz. Ruchu Ortop. Pol.*, 1994;59(5), 441-446.