

Wrodzona łamliwość kości

Osteogenesis Imperfecta - wrodzona łamliwość kości

Osteogenesis Imperfecta czyli wrodzona łamliwość kości należy do rzadkich schorzeń tkanki łącznej uwarunkowanych genetycznie, spowodowanych różnymi mutacjami kolagenu. Jest chorobą o podłożu heterogennym, której przyczyną są mutacje w genach COL1A1 i COL1A2, kodujące łańcuchy alfa1 i alfa2 kolagenu typu I, będącego głównym białkiem strukturalnym zewnątrzkomórkowej macierzy kości, skóry, ścięgien oraz ścian naczyń krwionośnych. zlokalizowane odpowiednio na chromosomach: 17q21-q22 i 7q21-q22.

Choroba jest dziedziczona autosomalnie dominująco, czyli może być przekazywana z pokolenia na pokolenie przez rodziców, kiedy to jeden z członków rodziny jest nosicielem genu, lub autosomalnie recesywnie, kiedy oboje rodzice są nosicielami nieprawidłowego genu. Także w wyniku przypadkowej mutacji. Występowania choroby są różne. Najczęściej podaje się od 1:30 000 do 1:60 000 urodzeń.

Występuje różnorodne nasilenie objawów fenotypowych osteogenesis imperfecta, od bardzo łagodnych po ciężkie, powodujące śmierć. Wszystkie one dotyczą tkanek zawierających kolagen typu I.

- * Chorzy są drobnej budowy z zaburzonymi proporcjami i symetrią ciała spowodowanymi nierównomiernym rozmieszczeniem tkanek oraz deformacjami kończyn i tułowia.
- * Wysokość ciała jest przeważnie zmniejszona, a w skrajnych przypadkach występuje karłowatość.
- * Wśród wad postawy dominują: boczne skrzywienie kręgosłupa, zwiększona kifoza odcinka piersiowego, deformacje klatki piersiowej i kończyn. Kończyny górne mogą być krótkie, kość ramienna lub kości przedramienia zagięte kątowno. Ogranicza to ich czynności chwytne i możliwości posługiwania się nimi w wykonywaniu czynności dnia codziennego Skrócone poprzez deformacje kończyn dolne nie spełniają swoich funkcji podporowych.
- * Rozwój umysłowy chorych jest prawidłowy, inteligencja często przewyższa normę.
- * Nieprawidłowości w syntezie lub strukturze I typu kolagenu manifestują się klinicznie deformacjami kostnymi i nawracającymi złamaniami, które mogą występować już w życiu płodowym. Złamania dotyczą wszystkich kości, najczęściej kości długich, a ich przyczyną może być nawet maleńki uraz. Goją się długo pozostawiając w miejscach uszkodzeń nadmierną kostninę.
- * Obserwuje się zniekształcenia kręgosłupa, czaszki oraz wygięcie i poszerzenie nasad.
- * Wiotkość stawów, więzadeł, nawracające zwichnięcia.
- * Skłonność do przepuklin.
- * Zcieńczenie skóry.

- * Odkładanie soli wapnia w kruchych naczyniach krwionośnych powoduje liczne wybroczyny na skórze oraz w innych tkankach.
- * Wskutek gojenia ran pozostają szerokie, duże blizny.
- * Cechy charakterystyczne dla wszystkich typów choroby to niebieskie zabarwienie twardówek, które ze względu na większą przejrzystość, zcieńczenie powodowane zwiększoną ilością macierzy niekolagenowej są bardziej wrażliwe na urazy.
- * Zwiększona skłonność do krwawień i krwawych podbiegnięć spowodowana kruchością naczyń krwionośnych. Zmiany naczyniowe określane są mianem angiogenesis imperfecta.
- * Upośledzenie słuchu wskutek zmian naczyniowych, nieprawidłowej budowy kosteczek słuchowych, więzadeł utrzymujących kosteczki słuchowe i błony bębenkowej czy unieruchomienia strzemiączka.
- * Objawy neurologiczne - częste bóle głowy promieniujące do szyi lub potylicy, osłabienie i ataksja kończyn, neuralgia nerwu trójdzielnego będące skutkiem ucisku na nerwy i naczynia krwionośne.
- * Objawy stomatologiczne w postaci niepełnego tworzenia zębiny - określane mianem dentinogenesis imperfecta. Zaburzenie to dotyczy niektórych typów choroby.
- * Uszkodzenia w uzębieniu mlecznym i stałym, które często jest nadwrażliwe na wszelkie bodźce i przybiera kolor szaro - brązowy lub bursztynowy. Skrócenie i zniekształcenie korzeni, cienkie, kruche szkliwo. W rezultacie często obniżenie wysokości zgryzu powodowane szybkim ścieraniem zębów.

Postać choroby zależy od typu wady łańcucha DNA, od natury i lokalizacji defektu, nasilenia i umiejscowienia zmian oraz sposobów dziedziczenia. Wg klasyfikacji Sillence'a osteogenesis imperfecta dzieli się na cztery typy:

1. Najczęstsza i najłagodniejsza postać czyli typ I cechuje się prawidłowym wzrostem, całkowitym brakiem lub niewielkimi deformacjami kości, umiarkowaną łamliwością kości, wczesnym upośledzeniem słuchu, błękitnym zabarwieniem twardówek. W zależności od budowy zębów wyróżnia się dwa podtypy: IA, w którym zęby mają prawidłową budowę oraz IB, w którym stwierdza się cechy dentinogenesis imperfecta. Kolagen o prawidłowej strukturze produkowany jest w zmniejszonej ilości. Badania dowodzą autosomalnie dominującego dziedziczenia tego typu.
2. W najcięższej letalnej postaci osteogenesis imperfecta, czyli w typie II dochodzi zazwyczaj do obumarcia płodu lub zgonu okołoporodowego. Występują charakterystyczne cechy w postaci znacznych deformacji czaszki, kręgosłupa, kości długich, skrajnie nasilonej łamliwości kości, intensywne niebieskie zabarwienie twardówki. W obrazie radiologicznym występują skrócone i zdeformowane kości długie (przeważnie kończyn dolnych), pokryte zgrubieniami żebra, słabo uwapniona kości czaszki, a szkielet porównuje się do harmonijki. Nie ustalono jeszcze ostatecznie sposobu dziedziczenia, ponieważ oprócz dziedziczenia autosomalnie recesywnego większość nowych przypadków choroby wykazuje związek z mutacjami spontanicznymi o dziedziczeniu autosomalnie dominującym.
3. Postać postępująco - deformująca czyli typ III. Złamania kości występują już w okresie prenatalnym. Postać ta w okresie okołoporodowym nie jest letalna, ale ciężkie, postępujące deformacje kości u dzieci powodują niemożność chodzenia. Chore dzieci spędzają swoje życie na wózku inwalidzkim lub w pozycji leżącej, a ich zgon następuje często w dzieciństwie. Typ III charakteryzuje się niskim wzrostem, uogólnioną osteoporozą, bocznym skrzywieniem kręgosłupa, znacznymi, postępującymi deformacjami oraz dużą łamliwością kości, upośledzeniem słuchu, prawidłowymi lub jaśniejącymi z wiekiem błękitnymi twardówkami. Objawem radiologicznym w obrazie kręgosłupa są tzw. „rybie kręgi”, skośne ustawienie żeber oraz zniekształcenie miednicy.

W zależności od cech uzębienia rozróżnia się dwa podtypy choroby: IIIA - z prawidłowym uzębieniem

oraz IIIB - z zębami o cechach dentinogenesis imperfecta. Dziedziczenie w większości przypadków jest autosomalnie dominujące, ale bywają przypadki dziedziczone autosomalnie recesywnie. Najczęstszą przyczyną powstania typu III są mutacje punktowe powstające de novo.

4. Typ IV podoby jest do typu I, lecz często z nieco mocniej nasilonymi zmianami kostnymi. Cechujący się brakiem upośledzenia słuchu i najczęściej prawidłowymi twardówkami. W zależności od braku lub obecności dentinogenesis imperfecta dzieli się na dwa podtypy IVA i IVB. Dziedziczenie typu IV jest autosomalnie dominujące, chociaż zdarza się też mozaicyzm rodzicielski.

Najgroźniejsze złamania występują w życiu płodowym. Gdy wystąpią podczas umiejętności samodzielnego siedzenia, prawidłowego stania i chodu, nauki chodzenia dziecka, opóźniony zostaje rozwój ruchowy, co zaburza jego dalszy rozwój motoryczny. Ogranicza to możliwości poznawcze dziecka, jego socjalizację do życia w grupie rówieśników oraz powoduje uzależnienie od pomocy innych. Niektóre złamania mogą powstać np. w czasie snu, podczas przeciągania się, podczas ćwiczeń, prowadzonych zabiegów pielęgnacyjnych, nawet w wyniku ataku kaszlu (złamania żeber), podczas własnej aktywności ruchowej dziecka. Powoduje to powolne uzależnienie się chorego dziecka od pomocy innych osób oraz skazanie dziecka na życie w inwalidztwie. Tu powinniśmy zwrócić szczególną uwagę na najwcześniejszą pomoc dziecku. Nie można czekać bezczynnie, ponieważ okres wystąpienia pierwszych złamań i brak, opóźnione czy nieodpowiednie podjęcie leczenia powoduje utrwalenie zmian w tkankach miękkich.

Diagnostyka

Diagnostyka osteogenesis imperfecta opiera się na badaniu przedmiotowym, zebraniu wywiadu rodzinnego wraz z analizą rodowodu osoby chorej, na wykonaniu bardzo pomocnego badania biochemicznego kolagenu oraz diagnostyce molekularnej. ...”Typ I (postać łagodna) obejmuje pacjentów z ilościowym defektem kolagenu, wynikającym ze zmniejszonej produkcji białka wskutek braku ekspresji zmutowanego allelu. Typy III i IV (postacie od cienkich do umiarkowanych) charakteryzują się defektem jakościowym, gdy zmutowane łańcuchy polipeptydowe ulegają inkorporacji do cząsteczek kolagenu, zaburzając jego strukturę”. [1]

Obecnie choroba ta, szczególnie typ II i III jest często wykrywana badaniem prenatalnym. Wykonywane między 11-14 tygodniem ciąży badanie USG genetyczne jest standardową i rutynową procedurą położniczą i powinno być przeprowadzone u każdej kobiety spodziewającej się dziecka. Podczas badania oceniana jest wielkość płodu, długość ciemieniowo - siedzeniowa oraz ogólna budowa anatomiczna: głowa, klatka piersiowa, jama brzuszna, kręgosłup i kończyny. Ocenia się ciągłość powłoki brzusznej. W tym okresie widoczny jest już żołądek, pęcherz moczowy, ocenić można (13 tydzień) czterojamową budowę serca oraz budowę czaszki. Obserwuje się wyraźne ruchy płodu. Bardzo ważną częścią badania USG genetycznego przed 14 tygodniem ciąży jest pomiar przezierności karku płodu (NT - Nuchal Translucency), czyli niewielkiej warstwy silnie uwodnionej tkanki pod skórą okolicy karku i potylicy płodu. Już w tak wczesnym okresie życia płodowego można dostrzec niektóre wady płodu występujące w późniejszym życiu, np. wrodzone wady serca, kośćca, nerek. W pierwszym trymestrze ciąży można ocenić także inne parametry, do których należą: ocena kości nosowych, widma przepływu krwi przez zastawki czy w przewodzie żylnym. W przypadku osteogenesis imperfekta już w 15 tygodniu ciąży można stwierdzić obniżoną echogenność czaszki, dostrzec złamania, deformacje, skrócenia żeber i kości długich, wówczas zalecana jest ponowna konsultacja USG w ośrodku wyższego poziomu referencyjnego, badanie biochemicznych markerów wad genetycznych oraz ewentualna inwazyjna diagnostyka polegająca na pobraniu materiału genetycznego techniką biopsji kosmówki lub amniopunkcji. Poprzez biopsję kosmówki dokonuje się analizy produkowanego kolagenu, ale pewniejsze rozpoznanie można wysunąć dopiero po

20 tygodniu ciąży. Wczesna diagnoza ma ogromne znaczenie dla losów ciąży oraz dla dalszego postępowania leczniczego, bowiem wczesne wykrycie choroby daje szansę na jak najwcześniejsze leczenie zaraz po porodzie, a nawet w okresie płodowym, na podjęcie najwcześniejszego zapobiegania komplikacjom, jakie niesie za sobą późne zdiagnozowanie wady.

Ważne! ...”Osteogenesis Imperfecta wymaga różnicowania z zespołem Ehlers-Danlos, zespołem Marfana, chorobami układu siateczkowo-śródbłonkowego (choroba Hand-Schuller-Christian, ziarniniak kwasochłonny), hipofosfatazją i zespołem Papillon-Lefevre. Zmiany kostne różnicuje się z krzywicą, osteomalacją, osteodystrophia fibrosa i dyschondroplazją, natomiast nieprawidłowości twardówek z wodoczem wrodzonym, zespołem Marfana, wrodzoną niedoczynnością gruczołu tarczowego, kiłą wrodzoną oraz czerwienicą prawdziwą”... [2]

Nadzieje na przyszłość

Związane są z opracowaniem specyficznego hamowania ekspresji zmutowanego allelu w typach II-IV, dzięki czemu dochodziłoby do biochemicznej transformacji ciężkich form osteogenesis imperfecta do postaci łagodnej, analogicznej do typu I.

Niedawno ... „Zespół naukowców i lekarzy Instytutu Karolińskiego w Sztokholmie, kierowany przez profesora Magnusa Westergrena dokonał pionierskiego zabiegu u nienarodzonego dziecka, którego efektem jest prawdopodobne zapobieżenie wrodzonej łamliwości kości. Zabieg polegał na dostarczeniu do krwioobiegu płodu odpowiednio dobranych komórek macierzystych pobranych z banku tkanek. Wrodzona łamliwość kości jest rzadko spotykaną, uwarunkowaną genetycznie chorobą o nazwie osteogenesis imperfecta. Chory na nią cierpi na liczne, do 20-30 rocznie, złamania i pęknięcia kości. Niektóre złamania powstają np. w czasie snu albo - jeśli chodzi o złamania żeber - nawet w wyniku ataku kaszlu. Spowodowane jest to zaburzeniami w budowie kalogenu będącego podstawowym składnikiem tkanki łącznej. "Przy pomocy cienkiego kateteru, średnicy 0,7 milimetra, dotarliśmy do płodu przez jamę brzuszną i macicę matki. Wykorzystując ultradźwięki zlokalizowaliśmy pępowinę i do niej, czyli bezpośrednio do krwioobiegu, wprowadziliśmy pół milimetra płynu z komórkami macierzystymi. Komórki te wyszukały następnie najbardziej odpowiednie dla siebie miejsca by się w nich rozwijać i produkować kolagen ..." - wyjaśnił prof. Westergren. Wszystko wskazuje, że ta metoda zastosowana w Instytucie Karolinskim okazała się skuteczna. Narodzone już dziecko, które jeszcze w łonie matki poddane zostało zabiegowi, rozwija się normalnie, pozostając pod stałą kontrolą specjalistów” ... [3]

Leczenie

W przypadkach wrodzonej łamliwości kości nie istnieje dotychczas skuteczne leczenie przyczynowe, ale bardzo ważne jest leczenie objawowe. Polega ono na odpowiednim postępowaniu ortopedycznym, ew. chirurgicznej korekcji deformacji szkieletu, terapii złamań oraz rehabilitacji usprawniającej, której celem jest uzyskanie i utrzymanie optymalnego stanu funkcjonalnego pacjenta. Korekcja złamań polega między innymi na zastosowaniu metod (przeprowadzenie wewnątrzszpiikowego teleskopowego gwoździowania

lub stabilizacji za pomocą prętów Kuntchera) pozwalających na utrzymanie prawidłowej osi kończyn, przeciwdziałających deformacjom i umożliwiającym pionizację dziecka. Poprawiają one również mineralizację kości wynikającą z osiowego obciążenia kończyn. Należy je jednak uzupełniać kontynuując ćwiczenia rehabilitacyjno - usprawniające. Liczne złamania wpływają na możliwości funkcjonalne dzieci, dlatego funkcje ruchowe wspomagane są poprzez stosowanie różnego rodzaju sprzętu ortopedyczno - rehabilitacyjnego (kule łokciowe, łożyska stabilizujące lub gorsety, balkonik, wózek inwalidzki). Ograniczona aktywność ruchowa i powtarzające się okresy umieruchomienia z powodu złamań, deformacji i bólu powodują niekorzystny wpływ, osłabiając siłę mięśniową. Są również przyczyną pojawienia się osteoporozy z nieczynności. Powstaje „błędne koło”, pojawiają się kolejne złamania, unieruchomienie, potem osteoporoza, znów kolejne złamanie. Dochodzą do tego deformacje spowodowane przyjmowaniem przymusowych, niekorzystnych pozycji (brak możliwości dotykania przez dziecko stopami do podnóżka, za duże siedzisko w wózku), często także nieodpowiednim zaopatrzeniem ortopedycznym. Ważne jest zastosowanie odpowiedniego leczenia farmakologicznego. Próby leczenia dzieci z ciężkimi postaciami podjęto już pod koniec lat osiemdziesiątych lekami z grupy bisfosfonianów. Są to inhibitory resorpcji kostnej, co w przypadku zwiększonego obrotu kostnego i zmniejszonego formowania kości w przebiegu wrodzonej łamliwości kości stwarza szansę zwiększenia masy kostnej. Daje to szansę na złagodzenie bólu, wzmocnienie kości, poprawę sprawności ruchowej oraz zmniejszenie częstości złamań. Trzeba jednak uważać, gdyż długotrwałe zażywanie bisfosfonianów w okresie wzrastania organizmu może być potencjalnie niebezpieczne. Może prowadzić do nadmiernego zahamowania obrotu tkanki kostnej, który jest podstawą jej odnowy, naprawy mikrozłamań oraz modelowania.

Opracowała Renata Sadowska

Bibliografia:

1. Problemy fizjoterapii pacjentów z wrodzoną łamliwością kości - dr. Krzysztof Graff ; ze strony Krajowego Koła Pomocy Dzieciom z Wrodzoną Łamliwością Kości
- 2.[1] - fragm. inf. mgr biol. J. Marowska, lek. med. E. Jelonek, mgr chemii M. Kobylińska, dr n.med. M. Olszaniecka, dr n.med. M. Lebedowski, prof. dr hab. n.med. R. S. Lorenc - Zakład Biochemii i Medycyny Doświadczalnej, Instytut Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka; . Klinika Rehabilitacji Ogólnej - Serum Crosslaps (SCTX), Pirydynolina (PYR) I Deoksypirydynolina (DPYR) w monitorowaniu dynamiki zmian resorpcji kości u dzieci z osteogenesis imperfecta (OI) leczonych pamidronianem ze strony Krajowego Koła Pomocy Dzieciom z Wrodzoną Łamliwością Kości
- 3.[2] - fragm. tekstu I. Sołtysiuk, G. Marczuk - Koladaz „Osteogenesis imperfecta - diagnostic bases and possibilities of dental treatment” z Zakładu Stomatologii Dziecięcej Akademii Medycznej w Białymstoku; Nowa Stomatologia 4/2003
- 4.[3] - wiadomości z portalu Szwecja.pl - http://www.szwecja.pl/aktualnosci/szwedzcy_naukowcy_wyleczyli_dziecko_przed_jego_narodzeniem.html
- 5.I. Sołtysiuk, G. Marczuk - Kolada „Osteogenesis imperfecta - diagnostic bases and possibilities of dental treatment” z Zakładu Stomatologii Dziecięcej Akademii Medycznej w Białymstoku - Nowa Stomatologia 4/2003 http://www.czytelniamedyczna.pl/nowa_stomatologia-145