

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Ατελής οστεογένεση: νεότερα δεδομένα και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Κ. Γεωργοπούλου, Μ.Ε. Παπασάββα, Β. Μπουτίνα, Φ. Στεργίου, Β. Γκέτση

Παιδιατρικό Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων «Γ. Χατζηκώστα», Ιωάννινα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ατελής οστεογένεση είναι μια σπάνια σκελετική δυσπλασία, με συχνότητα εμφάνισης 1/15.000–20.000 γεννήσεις. Τα κύρια χαρακτηριστικά της είναι: ευθραυστότητα και κατάγματα οστών, οστικές παραμορφώσεις, ανεπάρκεια ανάπτυξης. Οι ασθενείς συνήθως εμφανίζουν πληθώρα συμπτωμάτων: οδοντικές ανωμαλίες, κυανούς σκληρούς χιτώνες οφθαλμών, απώλεια ακοής, μειωμένη αναπνευστική λειτουργία και καρδιαγγειακές ανωμαλίες. Η βαρύτητα της νόσου ποικίλλει από ήπια, που σε ορισμένες περιπτώσεις διαλάθει ως την ενηλικίωση, έως εξαιρετικά σοβαρή, που είναι θανατηφόρα ήδη από την περιγεννητική περίοδο. Η έγκαιρη προγεννητική διάγνωση, που γίνεται αρχικά με τη βοήθεια απεικονιστικών μεθόδων, είναι ιδιαίτερα σημαντική για τη λήψη αποφάσεων σχετικών με την έκβαση της εγκυμοσύνης. Οι μέχρι στιγμής φαρμακευτικές θεραπείες (όπως διφωσφονικά, τεριπαρατίδη, δενοσοουμάμπη) στοχεύουν στα συμπτώματα της νόσου και δεν είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικές. Η πολλά υποσχόμενη ενδομήτρια μεταμόσχευση μεσεγχοματικών βλαστοκυττάρων φαίνεται να αποτελεί τη νέα θεραπευτική επιλογή στο άμεσο μέλλον.

Λέξεις ευρετηρίου: Ατελής οστεογένεση, κολλαγόνο τύπου I, ευθραυστότητα οστών

Κ. Γεωργοπούλου, Μ.Ε. Παπασάββα, Β. Μπουτίνα, Φ. Στεργίου, Β. Γκέτση. Ατελής οστεογένεση: νεότερα δεδομένα και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. *Επιστημονικά Χρονικά* 2024; 29(3): 302-314

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ατελής οστεογένεση (ΑΟ) είναι μια κληρονομική σκελετική δυσπλασία, που χαρακτηρίζεται από ευθραυστότητα των οστών και σκελετικές παραμορφώσεις. Χαρακτηρίζεται από μεγάλη γενετική και κλινική ετερογένεια και επηρεάζει πολλαπλά όργανα και συστήματα. Στην παρούσα σύντομη ανασκόπηση, επιχειρείται περιγραφή της παθοφυσιολογίας, της ταξινόμησης, της τρέχουσας θεραπευτικής αντιμετώπισης και των μελλοντικών θεραπευτικών επιλογών.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η ΑΟ είναι μια κλινικά ετερογενής κληρονομούμενη διαταραχή του συνδετικού ιστού, στην οποία το παθολογικό γονίδιο σχετίζεται άμεσα με το κολλαγόνο τύπου I, και συγκεκριμένα με ανωμαλίες της πρωτοταγούς δομής του, με ανεπαρκή ποσότητά του ή με ανωμαλίες στη μετα-μεταφραστική τροποποίησή του. Οι ασθενείς με ΑΟ συνήθως έχουν χαμηλή οστική μάζα και μειωμένη αντοχή οστίτη ιστού, με αποτέλεσμα την ευθραυστότητα των οστών, που οδηγεί σε προκλητά ή αυτόματα κατάγματα, οστική

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Έχουν αναγνωρισθεί είκοσι γενετικοί τύποι της νόσου, ανάλογα με τη γονιδιακή βλάβη (πίνακας 1) [7] και πέντε κλινικοί τύποι (πίνακας 2) [7].

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Η ΑΟ είναι μια συστηματική διαταραχή του συνδετικού ιστού. Οι κλινικές εκδηλώσεις, ανάλογα με τον τύπο της νόσου, μπορεί να είναι: (α) σκελετικές, (β) εξωσκελετικές, που αφορούν ιστούς (όργανα και συστήματα) που περιέχουν κολλαγόνο τύπου I ή (γ) εκδηλώσεις που μπορεί να αναπτυχθούν δευτερογενώς, λόγω των σκελετικών αλλοιώσεων.

Η ευθραυστότητα των οστών και η οστεοπενία οδηγούν σε κατάγματα. Στον κλινικό τύπο I, που έχει και τον ηπιότερο φαινότυπο, η συχνότητα των καταγμάτων είναι υψηλότερη στον παιδιατρικό πληθυσμό και μειώνεται με την ηλικία [8]. Οι παραμορφώσεις της σπονδυλικής στήλης (εικόνα 1), των μακρών οστών (εικόνες 2, 3) και των πλευρών μειώνουν την κινητικότητα και προκαλούν αναπνευστικές επιπλοκές [8,9]. Το κοντό ανάστημα είναι ένα κοινό χαρακτηριστικό, ιδιαίτερα στις σοβαρές μορφές [8], όπως και ο πόνος στα οστά. Η ανώμαλη ανάπτυξη των κρανιοπροσωπικών δομών, όπως ο προγναθισμός της κάτω γνάθου, η σκολίωση του ρινικού διαφράγματος και η παραμόρφωση της βάσης του κρανίου, ανωμαλίες που μπορεί να επηρεάσουν τους αεραγωγούς, συμβάλλοντας σε επιπλοκές όπως η υπνική άπνοια, έχει τεκμηριωθεί σε όλους τους τύπους ΑΟ [10]. Στις εξωσκελετικές εκδηλώσεις της

παραμόρφωση και ανεπάρκεια ανάπτυξης. Οι περισσότερες περιπτώσεις ΑΟ κληρονομούνται με αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα. Έχουν ταυτοποιηθεί περισσότερες από 1500 κυρίαρχες μεταλλάξεις στα γονίδια *COL1A1* και *COL1A2*, που κωδικοποιούν τις αλυσίδες α1(I) και α2(I) του κολλαγόνου τύπου I, αντίστοιχα. Αυτές οι μεταλλάξεις αλλάζουν τη δομή ή την ποσότητα του κολλαγόνου τύπου I και προκαλούν έναν φαινότυπο που κυμαίνεται από υποκλινικός έως θανατηφόρος [1]. Τα μόρια κολλαγόνου αποτελούνται από τρεις πολυπεπτιδικές αλυσίδες, οι οποίες σχηματίζουν μια τριπλή έλικα. Το αμινοξύ γλυκίνη είναι απαραίτητο για το σχηματισμό αυτής της τριπλής έλικας [2]. Μια γενετική μετάλλαξη που προκαλεί αντικαταστάσεις της γλυκίνης, οδηγεί στην εμφάνιση δομικών και ποιοτικών ελαττωμάτων στο κολλαγόνο τύπου I [3]. Οι αντικαταστάσεις στις αλυσίδες α1(I) έχουν θανατηφόρα έκβαση, ενώ οι αντικαταστάσεις στις αλυσίδες α2(I) είναι ως επί το πλείστον μη θανατηφόρες [4]. Οι περισσότερες περιπτώσεις ΑΟ προέρχονται από κυρίαρχες ή σποραδικές μεταλλάξεις [5]. Ωστόσο, τις τελευταίες δύο δεκαετίες, έχουν εντοπιστεί και σπάνιες αυτοσωμικές υπολειπόμενες μεταλλάξεις ή μεταλλάξεις στο Χ χρωμόσωμα [2]. Τέτοια γονίδια εμπλέκονται στην εξωκυττάρια μετατροποποίηση του κολλαγόνου (π.χ. *CRTAP*, *LEPRE1* και *PPIB*), στην αναδίπλωση και την ενδοκυττάρια διακίνησή του (π.χ. *SERPINH1* και *FKBP10*), στην οστεοποίηση (π.χ. *SERPINF1*) και στην ανάπτυξη οστεοβλαστών (π.χ. *WNT1*, *CREB3L1* και *SP7*) [2,6].

Πίνακας 1. Γενετική ταξινόμηση, σύμφωνα με τη βάση δεδομένων On line Mendelian Inheritance in Man (<https://www.omim.org/>).

Τύπος	Γονίδιο	Χρωμοσωμική θέση	Τύπος κληρονομικότητας
I	<i>COL1A1, COL1A2</i>	17q21,33 7q21,3	ΑΕ
II	<i>COL1A1, COL1A2</i>	17q21,33 7q21,3	ΑΕ
III	<i>COL1A1, COL1A2</i>	17q21,33 7q21,3	ΑΕ
IV	<i>COL1A1, COL1A2</i>	17q21,33 7q21,3	ΑΕ
V	<i>IFITM5</i>	11p15.5	ΑΕ
VI	<i>SERPINF1</i>	17p13.3	ΑΥ
VII	<i>CRTAP</i>	3p22.3	ΑΥ
VIII	<i>P3H1</i>	1p34.2	ΑΥ
IX	<i>PPIB</i>	15q22,31	ΑΥ
X	<i>ΣΕΡΠΙΝΗ1</i>	11q13.5	ΑΥ
XI	<i>FKBP10</i>	17q21.2	ΑΥ
XII	<i>SP7</i>	12q13.13	ΑΥ
XIII	<i>BMP1</i>	8p21.3	ΑΥ
XIV	<i>TMEM38B</i>	9q31.2	ΑΥ
XV	<i>WNT1</i>	12q13.12	ΑΥ
XVI	<i>CREB3L1</i>	11p11.2	ΑΥ
XVII	<i>SPARC</i>	5q33.1	ΑΥ
XVIII	<i>TENT5A</i>	6q14.1	ΑΥ
XIX	<i>MBTPS2</i>	Xp22.12	XLR
XX	<i>MESD</i>	15q25.1	ΑΥ

ΑΕ: Αυτοσωμικός Επικρατούντας χαρακτήρας, ΑΥ: Αυτοσωμικός Υπολειπόμενος χαρακτήρας, Χ-ΦΥ: Χ-Φυλοσύνδετος Υπολειπόμενος χαρακτήρας

Πίνακας 2. Πέντε κλινικοί τύποι (κλινικές μορφές) ΑΟ

Τύπος	Χαρακτηριστικά
I	Έχει τον πιο ήπιο φαινότυπο. Χαρακτηρίζεται από κυανούς σκληρούς, δεν προκαλεί παραμορφώσεις, το ανάστημα είναι συνήθως φυσιολογικό
II	Περιγεννητικά θανατηφόρος, πολλαπλά κατάγματα, σοβαρή βραχυσωμία
III	Προκαλεί προοδευτικά πολλαπλά κατάγματα, λεπτές πλευρές, πλατυσπονδylία, παραμορφώσεις, σκολίωση, κοντό ανάστημα, περιορισμένη κινητικότητα, ατελή οδοντιογένεση
IV	Πολλαπλά κατάγματα, ήπιες ως μέτριες παραμορφώσεις, κοντό ανάστημα
V	Πολλαπλά κατάγματα, μέτριες παραμορφώσεις, κοντό ανάστημα, χωρίς προβλήματα οδόντων



Εικόνα 1. Παραμορφώσεις σπονδυλικής στήλης (από το αρχείο της Κλινικής: αγόρι 8 ετών με ΑΟ).



Εικόνα 2. Παραμορφώσεις μακρών οστών (από το αρχείο της Κλινικής: αγόρι 8 ετών με ΑΟ).



Εικόνα 3. Παραμορφώσεις μακρών οστών (από το αρχείο της Κλινικής: αγόρι 8 ετών με ΑΟ).



Εικόνα 5. Σκελετικές ανωμαλίες που επηρεάζουν τον θωρακικό κλωβό (από το αρχείο της Κλινικής: αγόρι 8 ετών με ΑΟ).



Εικόνα 4: Οδοντικές ανωμαλίες (από το αρχείο της Κλινικής: αγόρι 8 ετών με ΑΟ).

νόσου περιλαμβάνονται: μπλε-γκρι χρώμα των σκληρών χιτώνων των οφθαλμών, οδοντικές ανωμαλίες (εικόνα 4), υπερδιατασιμότητα των αρθρώσεων, απώλεια ακοής, μυϊκή αδυναμία, μειωμένη αναπνευστική λειτουργία, καρδιαγγειακές επιπλοκές και αναπνευστικά προβλήματα [8,9]. Οδοντικές ανωμαλίες όπως η ατελής οδοντιογένεση, εύθραυστα, αποχρωματισμένα ή έκτοπα δόντια, παρατηρούνται κυρίως σε σοβαρές μορφές [11,12]. Η υπερδιατασιμότητα των αρθρώσεων και η μυϊκή αδυναμία, οφείλονται σε ανωμαλίες του κολλαγόνου τύπου I, που αποτελεί βασικό συστατικό του συνδετικού ιστού που περιβάλλει τις μυϊκές ίνες, τους τένοντες και τους συνδέσμους. Μυϊκές ανωμαλίες μπορεί επίσης

να προκύψουν από την περιορισμένη κινητικότητα των ασθενών [7,13]. Προβλήματα ακοής παρουσιάζονται στο 28% των ασθενών [14,15]. Η βαρηκοΐα ή και η απώλεια ακοής μπορεί να είναι τύπου αγωγιμότητας, νευροαισθητήρια ή μικτή, μονόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη. Η βαρηκοΐα τύπου αγωγιμότητας παρατηρείται συχνότερα σε παιδιατρικούς και εφηβικούς πληθυσμούς, ενώ η νευροαισθητήρια ή μικτού τύπου παρατηρείται κυρίως στους ενήλικες [14,15]. Η μειωμένη αναπνευστική λειτουργία είναι η κύρια αιτία θνησιμότητας. Οφείλεται σε σκελετικές ανωμαλίες που επηρεάζουν τον θωρακικό κλωβό (εικόνα 5), όπως τα κατάγματα πλευρών και σπονδύλων, η κυφοσκολίωση και το κοντό ανάστημα [16]. Επιπλέον και οι ασθενείς με ηπιότερες μορφές ΑΟ, χωρίς σοβαρές δυσπλασίες της θωρακικής κοιλότητας, διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο θανάτου λόγω αναπνευστικών επιπλοκών [7,17-19]. Ο Dimori και συν. [20] βρήκαν, σε μοντέλα ποντικών με ΑΟ, αλλοιώσεις στο κολλαγόνο τύπου I των πνευμόνων, παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν στα οστά και το δέρμα.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η κλινική διάγνωση της ΑΟ βασίζεται στα κλινικά χαρακτηριστικά που περιγράφονται παραπάνω. Ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου, η διάγνωση μπορεί να τεθεί προγεννητικά, κατά τη γέννηση, στην παιδική ηλικία ή στην ενήλικη ζωή. Η σοβαρή ΑΟ διαγιγνώσκεται προγεννητικά με υπερηχογράφημα και επιβεβαιώνεται με CT ή MRI και γενετικό έλεγχο. Η έγκαιρη προγεννητική διάγνωση είναι ιδιαίτερα

σημαντική για τη λήψη αποφάσεων σχετικών με την έκβαση της εγκυμοσύνης.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Λόγω της συστημικής φύσης της νόσου και της πληθώρας συμπτωμάτων και επιπλοκών, απαιτείται διεπιστημονική ομάδα ιατρών για τη φροντίδα των ασθενών με ΑΟ. Η αντιμετώπιση είναι κατά κύριο λόγο υποστηρικτική και συμπτωματική και προσαρμόζεται στον εκάστοτε ασθενή με βάση την ηλικία και τον τύπο και τη βαρύτητα της νόσου. Βαρέως πάσχοντες ασθενείς χρειάζονται αντιμετώπιση από διεπιστημονική ομάδα, με φαρμακευτική αγωγή, φυσικοθεραπεία, εργοθεραπεία, ορθοπεδικές παρεμβάσεις και παρακολούθηση από ιατρούς διαφόρων υποειδικοτήτων. Οι στόχοι θεραπείας αποβλέπουν στη βελτίωση της αντοχής των οστών, τη μείωση του κινδύνου και της συχνότητας των καταγμάτων, την πρόληψη της σκολίωσης και των παραμορφώσεων των μακρών οστών, τη μείωση του πόνου, τη βελτίωση της κινητικότητας και την πρόληψη μακροχρόνιων επιπλοκών [7].

Φαρμακευτική αντιμετώπιση

Τα διφωσφονικά αποτελούν τη βάση της φαρμακευτικής θεραπείας των παιδιατρικών ασθενών (πίνακας 3) [21]. Κύριος εκπρόσωπός τους είναι η παμιδρονάτη (pamidronate), ένας ισχυρός αναστολέας της οστεοκλαστικής οστικής απορρόφησης, που καταστέλλει την εγκατάσταση των προδρομικών μορφών των οστεοκλαστών στα οστά και τον επακόλουθο

Πίνακας 3. Διφωσφονικά

	Φάρμακο	Τρόπος χορήγησης	Δράση
1	Παμιδρονάτη (pamidronate)	IV	Αυξάνει την οστική πυκνότητα, μειώνει την συχνότητα των καταγμάτων, βελτιώνει την κινητικότητα, τη βάρδιση και τον πόνο. Συνιστάται σε παραμορφώσεις μακρών οστών, σπονδυλικά κατάγματα και ≥ 3 κατάγματα ετησίως. Καλύτερο αποτέλεσμα έχει τα 2-4 πρώτα χρόνια της θεραπείας.
2	Νεριδρονάτη (neridronate)	IV	Αυξάνει την οστική μάζα στο ισχίο και τη ΣΣ και μειώνει τη συχνότητα των καταγμάτων σε παιδιά με ΑΟ.
3	Ολπαδρονάτη (olpadronate)	Per os	Παρόμοια αποτελεσματικότητα με την παμιδρονάτη.
4	Αλενδρονάτη	Per os ή IV	Αυξάνει την οστική μάζα στη ΣΣ, αλλά δε μειώνει τη συχνότητα των καταγμάτων.

μετασηματισμό τους σε ώριμους απορροφητικούς οστεοκλάστες. Η τοπική και άμεση αντιαπορροφητική επίδραση του δεσμευμένου στα οστά διφωσφονικού, είναι ο κυρίαρχος τρόπος δράσης της *in vitro* και *in vivo*. Τα διφωσφονικά βελτιώνουν σταθερά την οστική πυκνότητα [8,22,23], μειώνουν -σε κάποιο βαθμό- τη συχνότητα εμφάνισης καταγμάτων [8], μειώνουν την πιθανότητα εμφάνισης σκολίωσης και βελτιώνουν την κινητικότητα σε προεφηβικούς ασθενείς με ΑΟ τύπου I [23]. Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν αντίδραση έγχυσης οξείας φάσης (συνήθως κατά την πρώτη έγχυση) και παροδική υπασβεστιαμία.

Το Denosumab, ένα αντίσωμα έναντι του ενεργοποιητή του υποδοχέα ενός μορίου που επηρεάζει τον μηχανισμό σύνδεσης του πυρηνικού παράγοντα Kappa-B (anti-

RANKL/Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand antibody), έχει δράση παρόμοια με αυτή των διφωσφονικών. Αναστέλλει τη διαφοροποίηση και τη λειτουργία των οστεοκλαστών και καταστέλλει την οστική απορρόφηση. Έχει εγκριθεί για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης στους ενήλικες. Η χρήση του έχει συσχετιστεί με σημαντικό κίνδυνο υπερασβεστιαμίας και υπερασβεστιουρίας [8]. Επί του παρόντος βρίσκεται σε εξέλιξη κλινική δοκιμή για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητάς του στην ΑΟ [7].

Η τεριπαρατιδίη, ένα ανάλογο της παραθορμόνης, χρησιμοποιείται μόνο σε ενήλικες για χρονικό διάστημα μέχρι 24 μηνών, λόγω του κινδύνου εμφάνισης οστεοσαρκώματος, παρενέργεια που παρατηρήθηκε σε μελέτες σε ποντίκια [9,10].

Το ανασταλτικό αντίσωμα σκληροστίνης είναι ένας αναβολικός παράγοντας που έχει σχεδιαστεί για να στοχεύει τη σκληροστίνη, έναν αναστολέα του σχηματισμού οστού. Βρίσκεται σε κλινική δοκιμή φάσης 2 [7,24].

Το Fresolimumab, ένα ανασταλτικό αντίσωμα έναντι του μετασχηματιστικού αυξητικού παράγοντα β (Transforming Growth Factor beta (TGFβ) inhibitory antibody), βρίσκεται επίσης σε στάδιο κλινικής δοκιμής [7,8].

Η μεταμόσχευση υγιών προγονικών βλαστοκυττάρων έχει δοκιμαστεί σε πειραματικά προκλινικά μοντέλα ποντικών [25,26] και σε παιδιατρικούς ασθενείς με σοβαρή ΑΟ, τόσο προγεννητικά (in utero) όσο και μεταγεννητικά [27-29,39] με το σκεπτικό ότι τα μεταμοσχευμένα υγιή κύτταρα δότη θα διαφοροποιηθούν σε οστεοβλάστες που θα παράγουν φυσιολογικό κολλαγόνο [31]. Οι διαφορετικές προσεγγίσεις που υιοθετήθηκαν περιλαμβάνουν μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων, ex-vivo ανεπτυγμένων μεσεγχυματικών βλαστοκυττάρων και βλαστοκυττάρων αμνιακού υγρού. Μέχρι σήμερα, η κυτταρική θεραπεία είναι πολλά υποσχόμενη, αλλά παραμένει πειραματική [7]. Όμως, η πολλά υποσχόμενη ενδομήτρια μεταμόσχευση μεσεγχυματικών βλαστοκυττάρων φαίνεται να αποτελεί τη νέα θεραπευτική επιλογή στο άμεσο μέλλον [32,33].

ΔΙΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Η πολυπλοκότητα των συμπτωμάτων της νόσου απαιτεί διεπιστημονική προσέγγιση των ασθενών, για την επίτευξη του βέλτιστου

αποτελέσματος. Παιδίατροι, ορθοπαιδικοί, ενδοκρινολόγοι, φυσιοθεραπευτές, νευροχειρουργοί, αναισθησιολόγοι συνεργάζονται στη θεραπευτική αντιμετώπιση. Η αντιμετώπιση των καταγμάτων απαιτεί τη λήψη δύσκολων αποφάσεων. Λόγω του παθολογικού οστίτη ιστού, υπάρχει καθυστέρηση στην επούλωση και επίσης μειωμένη αντοχή του επουλωμένου ιστού. Σε κατάγματα που αντιμετωπίζονται συντηρητικά, η περίοδος της ακινητοποίησης πρέπει να ελαχιστοποιηθεί προκειμένου να αποφευχθεί η επακόλουθη μυϊκή αδυναμία και δυσκαμψία αρθρώσεων. Από την άλλη, η χειρουργική αντιμετώπιση ενέχει ομοίως προκλήσεις και κινδύνους λόγω της κακής ποιότητας των οστών, ενώ και η χορήγηση αναισθησίας μπορεί να αποβεί προβληματική, ειδικά σε ασθενείς με σοβαρή νόσο. Οι σκελετικές παραμορφώσεις απαιτούν συνήθως χειρουργική συμβουλή και πολλές φορές και χειρουργική παρέμβαση. Το ίδιο και οι ανωμαλίες της σπονδυλικής στήλης (σκολίωση, ανωμαλίες κρανιοσυνχονικής συμβολής, σπονδυλόλυση, σπονδυλολίση) [7]. Η παραμόρφωση της βάσης του κρανίου μπορεί να προκαλέσει νευρολογικές διαταραχές και να χρειασθεί νευροχειρουργική διόρθωση. Οι ασθενείς με βαρηκοΐα αγωγιμότητας μπορεί να βελτιωθούν με αναβολοτομή [21].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Η ΑΟ είναι νόσημα που προβάλλει με ποικίλη κλινική εικόνα και προκαλείται κυρίως από μεταλλάξεις στα γονίδια που εμπλέκονται στην παραγωγή του κολλαγόνου τύπου I. Οι επί του παρόντος διαθέσιμες μεταγεννητικές

θεραπείες δεν είναι αποτελεσματικές και τα άτομα με σοβαρή ΑΟ υποφέρουν από πολλαπλά κατάγματα και παραμορφώσεις των οστών καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους. Η μεταμόσχευση μεσεγχυματικών βλαστοκυττάρων ενδομητρίως έχει προσελκύσει την προσοχή ως μια πολλά υποσχόμενη θεραπεία για σοβαρή ΑΟ. Κλινικές δοκιμές για την

αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της κυτταρικής θεραπείας βρίσκονται επί του παρόντος σε εξέλιξη. Στο μέλλον, η έγκαιρη διάγνωση ακολουθούμενη από ενδομήτρια μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων πιθανόν θα υιοθετηθεί ως νέα θεραπευτική επιλογή για σοβαρή ΑΟ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Marini JC, Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, San Antonio JD, Milgrom S, et al. Consortium for Osteogenesis Imperfecta Mutations in the Helical Domain of Type I Collagen: Regions Rich in Lethal Mutations Align With Collagen Binding Sites for Integrins and Proteoglycans. *Hum Mutat.* 2007 Mar; 28(3): 209–221. doi: 10.1002/humu.20429.
2. Forlino A, Marini J C. Osteogenesis imperfecta. *Lancet.* 2016 Apr 16;387(10028):1657-71. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00728-X. Epub 2015 Nov 3. PMID: 26542481; PMCID: PMC7384887.
3. Rauch F, Lalic L, Roughley P, Glorieux FH. Relationship between genotype and skeletal phenotype in children and adolescents with Osteogenesis Imperfecta. *J Bone Miner Res.* 2010 Jun;25(6):1367-74. doi: 10.1359/jbmr.091109. PMID: 19929435.
4. Marini JC, Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, Antonio JDS, Milgrom S, et al. Consortium for osteogenesis imperfecta mutations in the helical domain of type I collagen: Regions rich in lethal mutations align with collagen binding sites for integrins and proteoglycans. *Hum Mutat.* 2007 Mar;28(3):209-21. doi: 10.1002/humu.20429. PMID: 17078022; PMCID: PMC4144349.
5. Krakow D. Skeletal dysplasias. *Clin Perinatol.* 2015 Jun;42(2):301-19, viii. doi: 10.1016/j.clp.2015.03.003. Epub 2015 Apr 8. PMID: 26042906; PMCID: PMC4456691.
6. Marom R, Lee YC, Grafe I, Lee B. Pharmacological and biological therapeutic strategies for osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2016 Dec;172(4):367-383. doi: 10.1002/ajmg.c.31532. Epub 2016 Nov 3. PMID: 27813341.
7. Marom R, Rabenhorst BM, Morello R. Osteogenesis imperfecta: an update on clinical features and therapies. *Eur J Endocrinol.* 2020 Oct;183(4):R95-R106. doi: 10.1530/EJE-20-0299. PMID: 32621590; PMCID: PMC7694877.
8. Tauer JT, Robinson ME, Rauch F. Osteogenesis Imperfecta: New Perspectives From Clinical and Translational Research. *JBMR Plus.* 2019 Feb 20;3(8):e10174. doi: 10.1002/jbm4.10174. PMID: 31485550; PMCID: PMC6715783.

9. Marini JC, Forlino A, Bächinger HP, Bishop NJ, Byers PH, Paepe A, et al. Osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Aug 18;3:17052. doi: 10.1038/nrdp.2017.52. PMID: 28820180.
10. Reznikov N, Dagdeviren D, Tamimi F, Glorieux F, Rauch F, Retrouvey JM. Cone-Beam Computed Tomography of Osteogenesis Imperfecta Types III and IV: Three-Dimensional Evaluation of Craniofacial Features and Upper Airways. *JBMR Plus*. 2019 Feb 7;3(6):e10124. doi: 10.1002/jbm4.10124. PMID: 31346560; PMCID: PMC6636768.
11. Marçal FF, Ribeiro EM, Costa FWG, Fonteles CSR, Teles GS, de Barros Silva PG, et al. Dental alterations on panoramic radiographs of patients with osteogenesis imperfecta in relation to clinical diagnosis, severity, and bisphosphonate regimen aspects: a STROBE-compliant case-control study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2019 Dec;128(6):621-630. doi: 10.1016/j.oooo.2019.07.001. Epub 2019 Jul 17. PMID: 31399368.
12. Najirad M, Ma MS, Rauch F, Sutton VR, Lee B, Retrouvey JM et al. Oral health-related quality of life in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: cross-sectional study. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 Oct 25;13(1):187. doi: 10.1186/s13023-018-0935-y. PMID: 30359278; PMCID: PMC6202869.
13. Veilleux LN, Trejo P, Rauch F. Muscle abnormalities in osteogenesis imperfecta. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2017 Jun 1;17(2):1-7. PMID: 28574406; PMCID: PMC5492314.
14. Machol K, Hadley TD, Schmidt J, Cuthbertson D, Traboulsi H, Silva RC, et al. Hearing loss in individuals with osteogenesis imperfecta in North America: Results from a multicenter study. *Am J Med Genet A*. 2020 Apr;182(4):697-704. doi: 10.1002/ajmg.a.61464. Epub 2019 Dec 26. PMID: 31876392; PMCID: PMC7385724.
15. da Costa Otavio AC, Teixeira AR, Félix TM, Rosito LPS, da Costa SS. Osteogenesis imperfecta and hearing loss: an analysis of patients attended at a benchmark treatment center in southern Brazil. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020 Apr;277(4):1005-1012. doi: 10.1007/s00405-020-05799-x. Epub 2020 Jan 31. PMID: 32006148.
16. Sandhaus R. Pulmonary Function in Osteogenesis Imperfecta In: Shapiro J, editor. *Osteogenesis Imperfecta: a translational approach to brittle bone disease*: Elsevier; 2013. p. 335–41.
17. Folkestad L, Hald JD, Canudas-Romo V, Gram J, Hermann AP, Langdahl B, et al. Mortality and Causes of Death in Patients With Osteogenesis Imperfecta: A Register-Based Nationwide Cohort Study. *J Bone Miner Res*. 2016 Dec;31(12):2159-2166. doi: 10.1002/jbmr.2895. Epub 2016 Jul 18. PMID: 27345018.
18. Widmann RF, Bitan FD, Laplaza FJ, Burke SW, DiMaio MF, Schneider R. Spinal deformity, pulmonary compromise, and quality of life in osteogenesis imperfecta. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1999 Aug 15;24(16):1673-8. doi: 10.1097/00007632-199908150-00008. PMID: 10472101.

19. 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.
20. Dimori M, Heard-Lipsmeyer ME, Byrum SD, Mackintosh SG, Kurten RC, Carroll JL, et al. Respiratory defects in the CrtapKO mouse model of osteogenesis imperfecta. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2020 Apr 1;318(4):L592-L605. doi: 10.1152/ajplung.00313.2019. Epub 2020 Feb 5. PMID: 32022592; PMCID: PMC7191481.
21. <https://www.e-rheumatology.gr/scientific-articles/atelis-osteogenesi-osteogenesis-imperfecta>.
22. Tournis S, Dede AD. Osteogenesis imperfecta - A clinical update. *Metabolism*. 2018 Mar;80:27-37. doi: 10.1016/j.metabol.2017.06.001. Epub 2017 Jun 8. PMID: 28625337.
23. Bains JS, Carter EM, Citron KP, Boskey AL, Shapiro JR, Steiner RD, et al. A Multicenter Observational Cohort Study to Evaluate the Effects of Bisphosphonate Exposure on Bone Mineral Density and Other Health Outcomes in Osteogenesis Imperfecta. *JBMR Plus*. 2019 Jan 7;3(5):e10118. doi: 10.1002/jbm4.10118. PMID: 31131341; PMCID: PMC6524673.
24. Glorieux FH, Devogelaer JP, Durigova M, Goemaere S, Hemsley S, Jakob F, et al. BPS804 Anti-Sclerostin Antibody in Adults With Moderate Osteogenesis Imperfecta: Results of a Randomized Phase 2a Trial. *J Bone Miner Res*. 2017 Jul;32(7):1496-1504. doi: 10.1002/jbmr.3143. Epub 2017 Apr 19. PMID: 28370407.
25. Sinder BP, Novak S, Wee NKY, Basile M, Maye P, Matthews BG, et al. Engraftment of skeletal progenitor cells by bone-directed transplantation improves osteogenesis imperfecta murine bone phenotype. *Stem Cells*. 2020 Apr;38(4):530-541. doi: 10.1002/stem.3133. Epub 2019 Dec 20. PMID: 31859429; PMCID: PMC7755312.
26. Lee LR, Peacock L, Ginn SL, Cantrill LC, Cheng TL, Little DG, et al. Bone Marrow Transplantation for Treatment of the Col1a2+/G610C Osteogenesis Imperfecta Mouse Model. *Calcif Tissue Int*. 2019 Apr;104(4):426-436. doi: 10.1007/s00223-018-0504-3. Epub 2018 Dec 8. PMID: 30535573.
27. Otsuru S, Gordon PL, Shimono K, Jethva R, Marino R, Phillips CL, et al. Transplanted bone marrow mononuclear cells and MSCs impart clinical benefit to children with osteogenesis imperfecta through different mechanisms. *Blood*. 2012 Aug 30;120(9):1933-41. doi: 10.1182/blood-2011-12-400085. Epub 2012 Jul 24. PMID: 22829629; PMCID: PMC3433095.
28. Götherström C, Westgren M, Shaw SW, Aström E, Biswas A, Byers PH, et al. Pre- and postnatal transplantation of fetal mesenchymal stem cells in osteogenesis imperfecta: a two-center experience. *Stem Cells Transl Med*. 2014 Feb;3(2):255-64. doi: 10.5966/sctm.2013-0090. Epub 2013 Dec 16. PMID: 24342908; PMCID: PMC3925052.

29. Le Blanc K, Götherström C, Ringdén O, Hassan M, McMahon R, Horwitz E, et al. Fetal mesenchymal stem-cell engraftment in bone after in utero transplantation in a patient with severe osteogenesis imperfecta. *Transplantation*. 2005 Jun 15;79(11):1607-14. doi: 10.1097/01.tp.0000159029.48678.93. PMID: 15940052.
30. Ramachandra DL, Shaw SS, Shangaris P, Loukogeorgakis S, Guillot PV, Coppi PD, et al. In utero therapy for congenital disorders using amniotic fluid stem cells. *Front Pharmacol*. 2014 Dec 19;5:270. doi: 10.3389/fphar.2014.00270. Erratum in: *Front Pharmacol*. 2015 Mar 03;6:39. doi: 10.3389/fphar.2015.00039. PMID: 25566071; PMCID: PMC4271591.
31. Morello R. Osteogenesis imperfecta and therapeutics. *Matrix Biol*. 2018 Oct;71-72:294-312. doi: 10.1016/j.matbio.2018.03.010. Epub 2018 Mar 11. PMID: 29540309; PMCID: PMC6133774.
32. 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.
33. 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.

REVIEW

Osteogenesis imperfecta: current status and literature review

K. Georgopoulou, M.E. Papasavva, F. Stergiou, V. Boutina, V. Gketsi

Pediatric Department, General Hospital of Ioannina “G. Hatzikosta”, Ioannina, Greece

ABSTRACT

Osteogenesis imperfecta is a rare skeletal malformation, with an incidence of 1/15.000 – 20.000 births. Its main features are bone fragility and fractures, bone deformities, growth failure. Patients usually present with a host of symptoms: dental abnormalities, blue sclera of the eyes, hearing loss, reduced respiratory function and cardiovascular abnormalities. The severity of the disease varies from mild, which in some cases remains undiagnosed until adulthood, to extremely severe, which is fatal, already in the perinatal period. Timely prenatal diagnosis, initially made with the help of imaging methods, is particularly important for making decisions related to the outcome of the pregnancy. So far, drug treatments (e.g. bisphosphonates, teriparatide, denosumab) target the symptoms of the disease and are not particularly effective. The promising intrauterine mesenchymal stem cell transplantation seems to be the new therapeutic option in the near future.

Keywords: Osteogenesis imperfecta, collagen type I, bone fragility

K. Georgopoulou, M.E. Papasavva, F. Stergiou, V. Boutina, V. Gketsi. *Osteogenesis imperfecta: current status and literature review*. *Scientific Chronicles* 2024; 29(3): 302-314
