

Osteogenesis imperfecta – liječenje pamidronatom u KBC-u Split

Osteogenesis imperfecta – pamidronate treatment in Split Clinical Hospital Centre

**Ankica Kragić, Goran Mijaljica, Zdravka Rakuljić, Neven Pavlov,
Jasminka Pavelić, Vida Čulić***

Sažetak

Osteogenesis imperfecta (OI) ili bolest krhkih kostiju je klinički, biokemijski i genski heterogena bolest veziva. Glavna osobina bolesti su lomljive i osteoporotične kosti. Indikacija za početak liječenja postavlja se u djece nakon dva koštana loma. Od 2002.-2010. godine u KBC Split praćeno je i lijećeno 7 djevojćica i 6 dječaka u kojih je temeljem kliničke slike postavljena dijagnoza OI. U osmero djece OI tip I, u dvoje tip III, i u po jednomu djetetu tip V, VI i VII. U svrhu dijagnosticiranja bolesti, te tijekom i nakon provedenoga lijećenja praćene su vrijednosti mineralne gustoće kostiju. Osmero je djece lijećeno intravenskom primjenom pamidronata. Lijećenje je poboljšalo mineralnu gustoću kostiju, što je doprinijelo prestanku lomova kostiju u šestoro lijećene djece. Svim oboljelim osobama preporučeno je i uzimanje hrane bogate kalcijem i vitaminima. Fizikalnu terapiju koristilo je 10-ero djece. Kirurški zahvati zbog ispravljanja deformiteta provedeni su u troje djece. Zaključno, lijećenje pamidronatom dokinulo je pojavu prijeloma kostiju i smanjenje bolova u kostima u sve lijećene djece, uz istovremeno povećanje vrijednosti mineralne gustoće kostiju, a bez nuspojava uzrokovanih uzimanjem lijeka. U lijećenju OI od iznimne je važnosti multidisciplinarni pristup oboljelom djetetu, uz suradnju pedijatra – genetičara s dječjim kirurgom, specijalistom fizikalne medicine i rehabilitacije, i ostalim specijalistima. U KBC-u Split se osobita pozornost poklanja praćenju djece, edukaciji djeteta i roditelja o naravi bolesti, te adekvatnoj rehabilitaciji nakon prijeloma.

Ključne riječi: Osteogenesis imperfecta, osteoporoza, pamidronat, lijećenje, denzitometrija

Summary

Osteogenesis imperfecta or brittle bone disease is a clinical, biochemical and genetical heterogeneous disorder of the connective tissue. Fragile and osteoporotic bones are its main feature. From 2002-2010 seven girls and six boys were treated at CHC Split. Based on clinical symptoms, they all had OI, eight of them had type I, two type III and the rest type V, VI and VII respectively. Eight of them were treated with intravenous application of pamidronate. This treatment increased bone density and reduced the incidence of fractures. To all of them we strongly recommended food rich in calcium and vitamins. Ten children undertook physical therapy and three had surgical procedures to correct their deformities. Pamidronate treatment abolished the occurrence of bone fractures and reduced pain in all treated children, along with the increase of bone mineral density, but without side effects caused by the drugs. In this treatment of OI, a multidisciplinary approach is crucial. The cooperation of pediatricians – geneticists with children's surgeons, specialists in physical medicine and rehabilitation, and other specialists is very important. At CHC Split, special attention is needed for monitoring and educating children and parents on the nature of the disease and adequate rehabilitation after fracture.

Key words: Osteogenesis imperfecta, osteoporosis, pamidronate, treatment, densitometry

Med Jad 2013;43(1-2):77-86

* **KBC Split**, Odjel za nuklearnu medicinu (Ankica Kragić, dr. med.); Klinika za dječje bolesti, Klinički odjel dječje pulmologije i kardiologije (Doc. dr. sc. Neven Pavlov, dr. med., Prof. dr. sc. Vida Čulić, dr. med.); **Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu** (Goran Mijaljica, dr. med., Zdravka Rakuljić, dr. med.); **Institut "Ruđer Bošković"**, Zagreb (Prof. dr. sc. Jasminka Pavelić)

Adresa za dopisivanje / *Correspondence address*: Prof. dr. sc. Vida Čulić, dr. med., KBC Split, Klinika za dječje bolesti, Odsjek za medicinsku genetiku s laboratorijem za humanu genetiku i genetskim savjetovaštem, Spinčićeva 1, 21 000 Split, Hrvatska, e-mail: vida.culic@gmail.com

Primljeno / *Received* 2012-02-29; Ispravljeno / *Revised* 2012-09-11; Prihvaćeno / *Accepted* 2012-11-30

Uvod

Osteogenesis imperfecta (OI) ili bolest krhkih kostiju, je klinički, biokemijski i genski heterogena bolest veziva, najčešće uzrokovana poremećajem sinteze kolagena. Temeljem genskih, radiografskih i fenotipskih osobitosti dijeli se na 12 tipova.¹ U 95% slučajeva poremetnja sinteze kolagena uzrokovana je mutacijama gena COL1A1 i/ili COL1A2 (OI tip I, II, III, IV) koje se nasljeđuju na dominantan način. Međutim, uz već poznate, česte su i nove, spontane mutacije. Ostali tipovi OI uzrokovani su recesivnim mutacijama gena SERPINF1 (tip VI), CRTAP (tip VII), LEPRE1 (tip VIII), PPIB (tip IX), SERPINH (tip X), FKBP10 (tip XI) i SP7 (tip XII). Uzrok OI tip V još je nepoznat.¹

Učestalost bolesti je oko 1 : 20.000 novorođenih, ali varira ovisno o tipu bolesti i etničkoj pripadnosti. Glavna osobina bolesti su lomljive i osteoporotične kosti, ali su promjene uzrokovane bolešću vidljive i na koži (promijenjen elasticitet), tetivama (pojačana pokretljivost zglobova), bjeloočnicama (plavkasta boja), zubima (poremećaj razvitka) i krvnim žilama.²⁻⁷

Osim OI tip II, kada se djeca već rađaju s promjenama na kostima i umiru u prvim mjesecima života, većina oblika OI združiva je sa životom uz blažu (tip I) ili težu (tip III – teški deformitet kostiju, neurološki poremećaji; tipovi IV, V, VI, XI – heterogena klinička slika; tip VII – rizomelijsko skraćivanje svih udova; tip VIII – teška osteoporoza, kraće duge kosti, meka lubanja; tip IX – klinička slika je blaža nego u tipova VII i VIII; tip X – brojni prijelomi i deformitet kostiju; tip XII – brojni prijelomi, blaga deformacija kostiju) kliničku sliku bolesti.²⁻⁷

OI tip I je najčešći oblik (80% oboljelih) bolesti. Postoji značajna razlika u težini kliničke slike, ne samo među pojedinim obiteljima, nego i među članovima iste obitelji. U sporadičnim slučajevima dijagnoza katkada nije laka, te treba isključiti slučajnu ozljedu, zlostavljanje djeteta, a kod starijih osoba teže oblike osteoporoze.²⁻⁷

Zlatni standard za dijagnosticiranje osteoporoze je denzitometrija (DXA, od engl. dual x-ray absorptiometry, apsorpciometrija pomoću X-zraka dviju različitih energija). Gustoća kostiju može biti i normalna, pogotovo u OI tip I, jer se s DXA uglavnom mjeri mineralni sadržaj, a ne sadržaj kolagena.⁸

Biokemijske pretrage (biljezi) koje ukazuju na promjene pregradnje kosti važne su za postavljanje dijagnoze OI, predviđanje rizika budućih lomova, praćenje liječenja, kao i za pomoć u odluci o načinu liječenja. Biljezi se dijele na one koji služe za

procjenu izgradnje kostiju i one koji daju potpuniji uvid u razgradnju kostiju.⁹

Liječenje bisfosfonatima, potentnim inhibitorima razgradnje kosti, uvelike poboljšava kvalitetu života oboljelih, bez obzira na klinički fenotip bolesti, jer smanjuje učestalost prijeloma. Najviše je iskustava s primjenom pamidronata (Aredia) u infuzijskim ciklusima. Nuspojave su izrazito blage: kratkotrajni febrilitet s bolovima u mišićima (stanje slično blagoj gripi) nakon prve infuzije, i blaga i prolazna hipokalcijemija u prvom tjednu poslije infuzije pamidronata. Zasad se čini da su djelotvorni, relativno sigurni i bez štetnih učinaka na rast kostiju i remodeliranje.⁹⁻¹⁶ Međutim, pamidronati liječe samo simptome, a ne i osnovnu bolest, pa je kod određenog broja oboljelih potrebno i traumatološko i ortopedsko, tj. kirurško liječenje.^{4,17} Iako su eventualne neželjene nuspojave dugoročne primjene pamidronata još nedovoljno ispitane, njegova ciklička primjena poboljšava kvalitetu života oboljele djece i odraslih osoba, zbog čega se pedijatri – genetičari diljem svijeta odlučuju na ovaj način liječenja.¹⁴

O učinkovitosti liječenja rekombinantnim hormonom rasta (rGH) još se raspravlja.^{14, 18}

Temeljni cilj ortopedskog liječenja OI je poboljšanje funkcije pokretljivosti i sprječavanje deformiteta udova. Provođi se postupcima koji se svrstavaju u nekoliko skupina djelovanja: liječenje svježeg prijeloma kosti, ispravljanje zaostalih koštanih deformacija, sprečavanje novih prijeloma kosti, očuvanje razvijenosti i snage mišića, liječenje deformacije kralježnice, te održavanje ukupne pokretljivosti i samostalnosti bolesnika.¹⁷ Smanjenju potrebe za kirurškim liječenjem i/ili olakšavanju operativnih zahvata uvelike doprinosi liječenje bisfosfonatima.¹⁹ Ciklička intravenska primjena pamidronata smanjuje koštanu bol i učestalost lomova, te povećava gustoću kosti. Iz ovoga proizlazi da je u liječenju OI potreban multidisciplinarni pristup.

Kao važan oblik liječenja OI spominje se i fizikalna terapija kojom se sprječava nastajanje deformiteta kralježnice i udova, kardiorespiratornih smetnji, te omogućuje aktivno kretanje i sloboda pokreta u skladu s općim stanjem. U liječenju se koriste razni postupci kao što su: kineziterapija, termoterapija, elektroterapija, a blagotvorno djelovanje na oboljele osobe imaju sunčanje i plivanje u moru. Za postizanje uspjeha potrebna je suradnja stručnjaka i roditelja.^{18, 20}

Prehrana treba biti uravnotežena, ali smanjene kalorične vrijednosti. Treba izbjegavati meso, masnoće i šećer, a povećati unos različitih vitamina (naročito vitamina D) i minerala, te naročito kalcija.²¹

²² Kalcij ne utječe na osnovni uzrok bolesti ali pomaže razvitku vršne koštane mase.

Iako razlikovanje pojedinih tipova OI nije jednostavno, u većini se slučajeva bolest može ispravno klasificirati temeljem obiteljske anamneze, kliničke slike, rendgenske dijagnostike i tijeka bolesti, te na drugoj razini, detaljnoj analizi histološkog izgleda kosti i histomorfometriji. To omogućuje prognoziranje tijeka bolesti, te pomaže u davanju genetičke informacije i usmjeravanju eventualne daljnje obrade.

Cilj ovoga rada bio je prikazati vlastita iskustva u liječenju djece oboljele od OI. Prvenstveno se želimo osvrnuti na utjecaj intravenske primjene pamidronata na vrijednosti mineralne gustoće kostiju (mjereno denzitometrom) nakon završenoga liječenja, i važnost takvoga liječenja u smanjenju i/ili potpunom ukidanju broja prijeloma i povećanju gustoće kostiju.

Ispitanici i postupci

U analizu je uključeno trinaestero djece s potvrđenom dijagnozom osteogenesis imperfecta (osim jedne djevojčice koja je preminula prije postavljanja točne dijagnoze: OI tip V ili „zlostavljano dijete“), a sve na osnovi kliničkih dijagnostičkih kriterija – broj prijeloma veći od 2 i plave bjeloočnice. U sporadičnim slučajevima dijagnoza katkada nije laka, te treba isključiti slučajnu ozljedu, zlostavljanje djeteta, a kod starijih osoba teže oblike osteoporoze. Iako složene, moguće su i genske analize, ali se one zasada u Hrvatskoj ne rade. Genska je analiza načinjena (Padova, Italija) samo u jednog dječaka kojemu je prvobitno postavljena dijagnoza OI tip I promijenjena u OI tip VII.

Radi se retrospektivnoj analizi oboljelih u razdoblju od siječnja 2002. do rujna 2010. godine. Praćena je učestalost potrebe intravenske primjene pamidronata (indiciran je u oboljelih koji su pretrpjeli najmanje dva prijeloma kostiju), kao i utjecaj takvog liječenja na vrijednost mineralne gustoće kostiju (mjereno denzitometrom), tj. smanjenje broja prijeloma, kao i učestalost prepisivanja potpornoga liječenja, rehabilitacije i potrebe za kirurškim ispravljanjem deformiteta udova nastalih nakon učestalih prijeloma. Podaci su dobiveni uvidom u povijesti bolesti ili epikrizi i zdravstvene kartone pohranjene u Klinici za dječje bolesti Kliničkog bolničkoga centra Split.

Uz vrijednosti DXA praćene su i vrijednosti Ca, P, AP i Ca u urinu, prije i nakon liječenja, te UZV mokraćnoga sustava zbog otkrivanja nefrokalcinoze koja može nastati uslijed liječenja pamidronatom. Praćene su i vrijednosti PTH, Na, K, Cl, P, CRP, KKS, AST, ALT, GGT, LDH, ureje i kreatinina u

serumu, a analiziran je i bris ždrijela i nosa (neprikazani podaci).

Ispitanici

1. Djevojčica rođena 1993. godine s navršene 3 godine imala je prvi prijelom. Do pete godine života imala je još dva prijeloma, te ponovo s deset godina, sve nakon bezazlenih padova. Tada je postavljena dijagnoza OI tip I, pa je započeto liječenje pamidronatom; lijek je primala svaka 4 mjeseca, 0,1 mg/kg tjelesne težine, infuziono, u razdoblju od 2003. do 2006. godine. Nakon toga je tijekom 7 dana uzimala peroralno alendronat (Fosamax, 5 mg, 1 put na dan, tijekom 7 dana) uz dodatak vitamina D i C, kalcija 500 mg/dan, te prehranu bogatu kalcijem, uz dosta tekućine. Prehrana bogata kalcijem i konzumiranje puno tekućine preporučeno je doživotno. Analiza gustoće kostiju (DXA) načinjena je prije početka liječenja, nakon prve godine primjene pamidronata, i nakon završetka liječenja. Ispitana je i razina kalcija u uzorku urina, te razine Ca, P i AP u serumu. Više nije imala prijelome, pa se više niti ne ponavlja analiza DXA. Redovito pohađa srednju školu; oslobođena je tjelesnoga odgoja.

2. Djevojčica rođena 1995. godine je u dobi od 10 godina imala prijelom desne podlaktice, te prijelom maloga prsta lijeve šake, a zatim oba zgloba šake. Otac je u mladosti imao iste probleme i plave bjeloočnice (OI tip I), pa je djevojčici, nakon analize DXA, postavljena dijagnoza OI. Pamidronat je primila jednom, 0,1 mg/kg tjelesne težine tijekom 3 dana, uz potporno vitaminsko liječenje i prehranu bogatu kalcijem. Nije nastavila liječenje, ne dolazi na kontrolne preglede, ali nije imala ni novih prijeloma.

3. Dječak rođen 1997. godine je u drugoj godini života imao prijelome koji su se javili nakon blažih udaraca i padova, a u 3. godini je primijećen deformitet desnoga stopala. Do postavljanja dijagnoze pretrpio je 4 prijeloma. Uz prijelome, uočljivo plave bjeloočnice i nalaz DXA koji je ukazivao na osteoporozu, postavljena je dijagnoza (u dobi od 9 godina) OI tip I B s dentinogenesis imperfecta. Započeto je liječenje pamidronatom (0,1 mg/kg tjelesne težine, 3 dana uzastopno, infuziono, 4x na godinu, jednu godinu, uz potporno vitaminsko liječenje i hranu bogatu kalcijem. Godinu dana nakon početka liječenja nije imao nove prijelome, pa je liječenje pamidronatom prekinuto. Kontrolira se jednom godišnje. Mladić se bavi sportom tijekom kojega nije izložen prijelomima.

4. Dječak rođen 1998. godine imao je višestruke prijelome (> 2), a ima i plavičaste bjeloočnice. U

devetoj godini života postavljena je dijagnoza OI tip I, nakon čega je primio prvu dozu pamidronata (0,1 mg/kg tjelesne težine, 3 dana uzastopno, infuziono) na koju su se javile nuspojave (temperatura, tresavica, bol u zglobovima). Nakon mjesec dana nastavljeno je liječenje pamidronatom tijekom godine dana intravenski (bez nuspojave) s istom dozom svaka 3 mjeseca. Više nema prijeloma i kontrolira se jednom godišnje.

5. Dječaku rođenom 1999. godine postavljena je dijagnoza OI tip I kada je bio star 7 godina. Stariji brat boluje od iste bolesti. Dječak je pretrpio 8 prijeloma, od kojih je većina kirurški korigirana. Posljednji prijelom je bio na XII. rebru desno. Liječi se multivitaminskim preparatima, hranom bogatom kalcijem i proteinima, a siromašnom ugljikohidratima. Ljeti pojačano pliva. Ne prima pamidronat.

6. Dječaku rođenom 2005. godine je pri prvom pregledu (3 mjeseca starosti) postavljena sumnja na OI, temeljem kliničkih znakova: koso postavljene oči, vrlo blago plave bjeloočnice, uži korijen nosa, odstojće i niže položene uške, lijeva lošije formirana, naglašene «O» noge, uz nešto iskrivljene gornje ekstremitete. Nalaz DXA pokazao je osteoporozu. Budući da nije imao prijeloma postavljena je dijagnoza OI tip I s opalescentnim zubima, plavim bjeloočnicama, prekobrojnim kostima oglavka, ali bez prijeloma. Preporučena mu je prehrana bogata kalcijem, vitaminima, kao i fizikalna terapija.

7. Djevojčica rođena 2010. godine kontrolira se zbog plavih bjeloočnica. Majka i baka također imaju plave bjeloočnice. Djevojčica zasada nema prijeloma kostiju. Postavljena je dijagnoza blagoga oblika OI (s 3 mjeseca starosti). Ne prima nikakvu terapiju jer nema znakova osteoporoze.

8. Dječak rođen 2007. godine ima plave bjeloočnice i pozitivnu obiteljsku anamnezu OI (očeva majka, sestra i njezin sin). U trećem mjesecu života postavljena mu je dijagnoza OI tip I, nasljedni oblik. Do sada nije imao prijelome. Preporučeno je liječenje vitaminima, prehrana bogata kalcijem i fizikalna terapija.

9. Djevojčica rođena 2000. godine, već je pri rođenju imala deformitete ekstremiteta, plave bjeloočnice i dentinogenesis imperfecta. Dijagnoza OI tip IV postavljena je u 3. godini života, ali je kasnije promijenjena u OI tip III. Odmah je započeto liječenje pamidronatom (0,1 mg/kg tjelesne težine, 3 dana redom, za svaka 3 mjeseca tijekom godine dana) koje je nastavljeno do šeste godine. Od rođenja do odlaska u školu imala je ukupno 25 prijeloma. Podvrgnuta je i kirurškoj korekciji oba donja ekstremiteta. Djevojčica se redovito kontrolira, pohađa školu, samostalno sjedi, ali ne hoda, uzima prehranu bogatu kalcijem,

peroralne dodatke prehrani, unosi veće količine tekućine, te odlazi na fizikalnu terapiju.

10. U djevojčice rođene 2007. godine su odmah po rođenju primijećeni deformiteti ekstremiteta, kao posljedica višestrukih lomova, kao i plave bjeloočnice, trokutasto lice, kukast nos, niže položene uške, nizak rast, kratak i zdepast prsni koš. Postavljena je dijagnoza OI tip III i 15. dana života započeto je liječenje pamidronatom koji redovito prima svaka 3 mjeseca (0,1 mg/kg tjelesne težine, kroz 3 dana svaka 3 mjeseca tijekom godine dana). Do sada je imala 3 prijeloma (distalne trećine ulne, proksimalne trećine femura, subperiostalni lom distalne trećine radiusa). Zbog toga je napravljena korektivna osteotomija desne tibije, uz intramedularnu fiksaciju, te osteotomija desne fibule, korektivna osteotomija lijeve tibije, uz intramedularnu fiksaciju, osteotomija lijeve fibule, te reoperativni zahvat korekcije Kirschnerovih žica u lijevoj tibiji. Uz liječenje pamidronatom uzima hranu bogatu kalcijem, peroralne dodatke prehrani, te provodi fizikalnu terapiju. Hoda samostalno (Slika 1).



Slika 1. Djevojčica (broj 10) s OI tip III
Picture 1 Female child (no. 10) with OI type III

11. Djevojčica rođena 2003. godine s meningoencefalokelom i hidrocefalusom, zaprimljena je u KBC u starosti od 7 mjeseci, s brojnim ožiljcima

zaraslih prijeloma dugih kostiju gornjih i donjih udova. Postavljene su sumnje: OI tip V ili zlostavljano dijete, koje nisu razriješene jer je djevojčica preminula prije postavljanja konačne dijagnoze.

12. U djevojčice rođene 2007. godine već je intrauterino utvrđen zastoj rasta, a nakon poroda ekstremiteti su joj bili čvrsto omotani pupkovinom. Liječena je odmah po rođenju zbog lomova oba femura. Uz to je imala i kontrakture kukova i koljena, te stopala u ekvinovarusu. Utvrđene su i atrofija medule (od cervikotorakalnog prijelaza sve do konusa medularisa), te siringomijelija. Dijagnoza OI tip VI postavljena je u trećem mjesecu života. Prvu dozu pamidronata (0,1 mg/kg tjelesne težine tijekom 3 dana u razmacima od 3 mjeseca, tijekom godine dana) primila je u dobi od 8 mjeseci. Djevojčica nije mogla samostalno sjediti, nije progovorila ni prohodala. Redovito se kontrolirala, no u dobi od 2 godine je preminula zbog respiratorne infekcije.

13. Dječak rođen 2002. godine od rođenja ima plave bjeloočnice. Odmah je postavljena dijagnoza OI tip I. Do 5. godine života pretrpio je ukupno 7 prijeloma. U njegovoj petoj godini života načinjena je genska analiza (Padova, Italija) nakon čega je isključena mutacija u genu za kolagen, te je postavljena nova dijagnoza: OI tip VII. Liječenje pamidronatom prima neredovito, prijelomi se i dalje događaju, pa je potrebna kirurška korekcija lijeve natkoljenice i desne bedrene kosti. Dječak uredno pohađa školu, uz smanjene aktivnosti vezane uz tjelesni odgoj. Uz to, peroralno koristi dodatke prehrani, te odlazi na fizikalnu terapiju.

Postupci

Mineralna gustoća kostiju određena je metodom denzitometrije na aparatu (Hologic- QDR- 4000) u području slabinske kralježnice, vrata bedrene kosti (kuk) i donje trećine palčane kosti. Rezultati mjerenja prikazani su u tablici 2, kao T- i Z- vrijednosti. T-vrijednost predstavlja odstupanje izmjerene vrijednosti mineralne gustoće kostiju (BDM, od engl. bone density mineral, smanjena BDM povezana je s povećanim rizikom prijeloma kosti) od vršne koštane mase mladih osoba izraženo u standardnim devijacijama, a Z-vrijednost predstavlja odstupanje izmjerene vrijednosti BDM od prosječne koštane mase osoba iste dobi izraženo u standardnim devijacijama. Svjetska zdravstvena organizacija je definirala sljedeće kategorije temeljene na denzitometrijskom mjerenju mineralne gustoće kosti i procjeni T-vrijednosti: a) povećana koštana masa, $T > 1$; b) normalna koštana masa, T između +1 i -1; c) osteopenija, T između -1,0 i -2,5; d) osteoporoza, $T < -2,5$.

Rezultati

Prikazani su rezultati liječenja i praćenja 13-ero djece (6 dječaka i 7 djevojčica – kod jedne djevojčice postoji sumnja da se ne radi o OI, već o zlostavljanom djetetu) u kojih je temeljem kliničke slike i relevantnih biokemijskih nalaza postavljena dijagnoza Osteogenesis imperfecta. U osmero djece dijagnosticirana je OI tip I, u dvoje tip III, te i u po jednom djetetu tip V, VI i VII (Tablica 1).

Tablica 1. Klinička slika bolesti, početak i vrsta liječenja oboljele djece

Table 1 Clinical picture of the disease, the beginning and type of treatment for children taken by the disease

Redni broj No.	Spol i dob dijagno- sticiranja bolesti <i>Gender and age of disease diagnosis</i>	Tip OI <i>Type of OI</i>	Klinička slika <i>Clinical picture</i>	Liječenje (pamidronat) <i>Treatment (pamidronate)</i>
1.	Ženski <i>Female</i> 10	I	Učestali prijelomi <i>Repeated fractures</i>	Da* <i>Yes</i>
2.	Ženski <i>Female</i> 10	I (nasljedni) <i>I (inherited)</i>	Plave bjeloočnice, učestali prijelomi <i>Blue eye-white, repeated fractures</i>	Da <i>Yes</i>
3.	Muški <i>Male</i> 9	I B	Plave bjeloočnice, učestali prijelomi <i>Dentinogenesis imperfecta Blue eye-white, repeated fractures</i>	Da <i>Yes</i>
4.	Muški <i>Male</i> 9	I	Plave bjeloočnice, učestali prijelomi <i>Blue eye-white, repeated fractures</i>	Da <i>Yes</i>
5.	Muški <i>Male</i> 7	I (nasljedni) <i>I (inherited)</i>	Učestali prijelomi <i>Repeated fractures</i>	Ne <i>No</i>

6.	Muški <i>Male</i>	0,25	I	Plave bjeloočnice, bez prijeloma <i>Blue eye-white, without fractures</i>	Ne <i>No</i>
7.	Ženski <i>Female</i>	0,25	I	Plave bjeloočnice, bez prijeloma <i>Blue eye-white, without fractures</i>	Ne <i>No</i>
8.	Muški <i>Male</i>	0,25	I (nasljedni) <i>I (inherited)</i>	Plave bjeloočnice, bez prijeloma <i>Blue eye-white, without fractures</i>	Ne <i>No</i>
9.	Ženski <i>Female</i>	3	III	Plave bjeloočnice, učestali prijelomi, <i>Dentinogenesis imperfecta</i> , deformacije <i>Blue eye-white, repeated fractures, deformation</i>	Da <i>Yes</i>
10.	Ženski <i>Female</i>	0,04	III	Plave bjeloočnice, učestali prijelomi, deformacije kostura, trokutasto lice, nizak rast, kukasti nos, niže položene uške <i>Blue eye-white, repeated fractures, skeletal deformities, triangular-shaped face, low growth, aquiline nose, lower lying ears</i>	Da <i>Yes</i>
11.	Ženski <i>Female</i>	0,6	V**	Učestali prijelomi; preminula <i>Repeated fractures, deceased</i>	Ne <i>No</i>
12.	Ženski <i>Female</i>	0,25	VI	Učestali prijelomi, deformacije kostura <i>spina bifida occulta</i> ; preminula <i>Repeated fractures, skeletal deformities</i>	Da <i>Yes</i>
13.	Muški <i>Male</i>	0,008	VII	Plave bjeloočnice, učestali prijelomi <i>Blue eye-white, repeated fractures</i>	Da <i>Yes</i>

* Nakon završenog liječenja pamidronatom nastavljeno je liječenje alendronatom / *After final pamidronate treatment, treatment was continued with alendronate*

** OI tip V ili zlostavljano dijete / *OI type V or abused child*

U sedmero djece dijagnoza OI postavljena je vrlo brzo nakon rođenja – do zaključno 7 mjeseca starosti. U preostale djece dijagnoza bolesti postavljena je između 3. i 10. godine života (medijan 8,5). Jednaestero djece ima prebivalište u Republici Hrvatskoj (Split – 9 djece, Koprivno, Imotski, Ploče – po jedno dijete), a jedno dijete u BiH. Dvoje djece je umrlo: jedno zbog teškog oblika bolesti (neposredno nakon postavljanja dijagnoze), a drugo zbog infekcije respiratornoga sustava u drugoj godini života. Kod desetero oboljele djece (77%) zabilježeni su višestruki prijelomi kostiju: 4 kod sedmero djece, po 7 odnosno 24 kod drugo dvoje djece, te brojni prijelomi kod jednoga djeteta (ne znamo točno koliko ($A > 2$)). U troje djece nisu zabilježeni prijelomi.

Tijekom hospitalizacije osmero je djece (3 dječaka i 5 djevojčica) liječeno intravenskom primjenom bisfosfonata pamidronata (dinatrij pamidronat, zaštićeno ime Aredia, Novartis) (Tablica 1). Intravensko liječenje započeto je u djece s barem dva (ili više) prethodna loma kostiju (Tablica 2). Ovo je važan podatak, jer je općeniti stav da se liječenje bisfosfo-

natima započinje tek nakon najmanje dva prijeloma. Cikličko liječenje ponavljano je svaka 4 mjeseca, tijekom godine dana, uz praćenje eventualnih nuspojava lijeka. Osim pamidronata, u jedne je djevojčice provedeno i 7-dnevno peroralno liječenje alendronatom. U svrhu dijagnosticiranja bolesti, te tijekom i nakon provedenoga liječenja praćene su vrijednosti mineralne gustoće kostiju (mjereno denzitometrom). U blažim oblicima bolesti (OI tip I) jednom godišnje, a u težim oblicima (OI tip III) i češće. Liječenje pamidronatom utjecalo je na poboljšanje mineralne gustoće kostiju i denzitometrijom dobivenih T- i Z-vrijednosti, što je doprinijelo prestanku lomova kostiju u šestoro od osmero djece liječene pamidronatom. Jedno dijete liječeno pamidronatom umrlo je zbog respiratorne infekcije prije nego što se mogao uočiti učinak lijeka, a drugo dijete liječenje prima neredovito, pa se prijelomi i nadalje događaju (Tablica 2). Kod samo jednoga djeteta opažene su blage nuspojave liječenja koje su se smirile nakon prestanka ciklusa liječenja i nisu se pojavile u nastavku liječenja.

Tablica 2. Broj prijeloma i vrijednosti analize denzitometrije prije i poslije liječenja
 Table 2 Number of fractures and densitometry analysis value before and after treatment

Redni broj pacijenta <i>Patient no.</i>	Prije liječenja pamidronatom* <i>Before treatment with pamidronate</i>			Poslije liječenja pamidronatom* <i>After treatment with pamidronate</i>		
	T [†]	Z [†]	Broj prijeloma <i>Number of fractures</i>	T [†]	Z [†]	Broj prijeloma <i>Number of fractures</i>
1.	-1,7	0,6	4	-0,7	0,5	0
2.	-4,0	-1,8	4	NM [#]	-	0
3.	-6,1	-3,4	4	-5,7	-2,5	0
4.	-4,3	-1,9	4 Bez potpornoga liječenja <i>Without supportive treatment</i>	NM	-	0
9.	-7,6	-5,23	25	-5,1	-1,7	0
10.	-7,9	-4,2	4	-6,6	-3,0	0
12.	-8,2	-4,5	4 Bez potpornog liječenja <i>Without supportive treatment</i>	-5,1	1,0	0 Preminula / <i>deceased</i>
13.	-7,8	-4,3	7	-6,5	-3,0	- prijelomi <i>fractures</i> - neredovito liječenje <i>irregular treatment</i>
	Prije potpornoga liječenja vitaminima i kalcijem ± dijeta <i>Before supportive treatment with vitamins and calcium ± diet</i>			Poslije potpornoga liječenja vitaminima i kalcijem ± dijeta <i>After supportive treatment with vitamins and calcium ± diet</i>		
5. [¥]	-2,0	-1,5	4	NM	-	4
6.	-6,1	-3,4	0	NM	-	0
11.	-6,2	-3,54	Brojni <i>Numerous</i>	NM	OI tip V ili zlostavljano dijete - Preminula <i>OI type V or abused child</i> - Deceased	
7. ^{&}	- Blagi oblik OI, bez prijeloma					
8. ^{&}	- <Mild form of OI, without fracture					

* Uz potporno liječenje vitaminima i kalcijem te dijetom bogatom kalcijem / *Supportive treatment with vitamins and calcium and rich calcium diet*

[†]T i Z vrijednosti dobivene denzitometrijom izražene u standardnim devijacijama / *T and Z densitometry acquired values expressed in standard deviations*

[#]NM nije mjereno / *not measured*

[&]nije rađena denzitometrija / *not performed densitometry*

[¥]roditelji djeteta odbili liječenje pamidronatom / *child's parents have rejected pamidronate treatment*

Petero djece nije liječeno pamidronatom: za jedno dijete roditelji su odbili liječenje, jedno je dijete preminulo (OI ili „zlostavljano dijete“), a kod troje djece nisu zabilježeni prijelomi kostiju koji su glavna indikacija za liječenje pamidronatom. Svim oboljelim osobama preporučeno je i uzimanje hrane bogate kalcijem i vitaminima (C i D), kao i konzumiranje veće količine tekućine. Petero djece je uzimalo hranu siromašnu ugljikohidratima i masnoćama. Fizikalnu

terapiju (hidroterapiju, kineziterapiju, medicinsku gimnastiku, termoterapiju, elektroterapiju i polivalentnu rehabilitaciju) koristilo je 10-ero djece (Tablica 3). Iako je cilj liječenja smanjiti broj ili potpuno izbjeći kirurške zahvate koji dodatno traumatiziraju djecu, oni su ponekad neizbježni, pa su izvršeni u troje djece, i to uglavnom zbog ispravljanja deformiteta udova nastalih nakon učestalih prijeloma (Tablica 3).

Tablica 3. Raspodjela oboljelih prema broju prijeloma i načinu liječenja
 Table 3 Distribution of disease-stricken according to fractures and type of treatment

Broj prijeloma <i>Number of fractures</i>	< od 2 < <i>from 2</i>	4
	> od 2 > <i>from 2</i>	9
Potporno liječenje vitaminima i kalcijem* <i>Supportive treatment with vitamins and calcium</i>	Da / <i>Yes</i>	10
	Ne / <i>No</i>	3**
Fizikalna terapija <i>Physical therapy</i>	Da/ <i>Yes</i>	10
	Ne / <i>No</i>	3
Kirurški zahvat <i>Surgery</i>	Da/ <i>Yes</i>	3
	Ne / <i>No</i>	10
Pamidronat <i>Pamidronate</i>	Da/ <i>Yes</i>	8
	Ne / <i>No</i>	5

* Svoj oboljeloj djeci preporučena je i dijeta bogata kalcijem i vitaminima / *All disease-stricken children are recommended a calcium and vitamin rich diet*

**OI tip V i/ili „zlostavljano“ dijete i pacijenti brojeva 6 i 7 (bez prijeloma, samo plave bjeloočnice) nisu primali potporno liječenje / *OI type V and/or „abused“ child and patients nos 6 and 7 (without fracture, only blue eye-white) did not receive supportive treatment*

Rasprava

Tijekom devetogodišnjeg razdoblja (od 2002. do 2010. godine) u KBC-u Split hospitalizirano je 191 dijete s koštanim malformacijama, od kojih je kod njih 7% (13-tero djece, 6 dječaka i 7 djevojčica) temeljem kliničke slike i relevantnih biokemijskih nalaza postavljena dijagnoza Osteogenesis imperfecta. Iako u KBC Split gravitira stanovništvo velikoga dijela južne Hrvatske, kao i dio stanovnika Republike Bosne i Hercegovine, relativno mali broj oboljele djece (OI) (s obzirom na učestalost bolesti, 1 – 2 na 20.000 novorođenih) vjerojatno je posljedica činjenice da se blaži oblici bolesti (kao što su dječak i djevojčica rednih brojeva 6 i 7) često ne prepoznaju (prvo roditelji kao anomaliju, a potom ni liječnici).

Dijagnoza bolesti postavljena je, ili ubrzo nakon rođenja (do 7 mjeseca starosti djeteta), ili u predškolskoj ili osnovnoškolskoj dobi (medijan 8,5 godina), što je u skladu s dobi postavljanja dijagnoze bolesti u većini studija.²³⁻²⁶ Ipak, valja naglasiti da nije neobično da se dijagnoza bolesti postavi tek u kasnijoj životnoj dobi, naročito ako se radi o blažim tipovima OI.²⁷ Bolest je zabilježena jednakom učestalošću u ženske i muške djece, što je ponovo u skladu s podacima iz svjetske znanstvene literature.²³⁻²⁶

Bisfosfonati, inhibitori koštane razgradnje, imaju značajnu ulogu u liječenju osteogenesis imperfecta. Povećavaju mineralnu gustoću kostiju i u pravilu smanjuju broj prijeloma i olakšavaju bol. Generalna je preporuka da se u liječenju primjenjuju u djece/osoba s OI kod kojih je utvrđena niska T vrijednost (manja od 2,5 standardne devijacije, mjereno metodom DXA) i u kojih su se dogodila dva ili više prijeloma. Liječenje bisfosfonatom pamidronatom

provodi se u KBC Split, Klinika za dječje bolesti, od 2002. godine. Temeljem preporuke o primjeni lijeka, osmero je djece iz ove studije liječeno pamidronatom; četvero s OI tip I (svako dijete s po 4 prijeloma), dvoje s OI tip III (4 i 25 prijeloma) i po jedno dijete s OI tip VI (4 prijeloma) i VII (7 prijeloma). Za vrijeme intravenske primjene lijeka djeca su hospitalizirana, uz stalno praćenje krvnih parametara. U sve je djece liječenje dokinulo pojavu prijeloma (u promatranom postterapijskom razdoblju), uvelike olakšalo bolove u kostima i time poboljšalo kvalitetu života, što pripisujemo smanjenju resorpcije kostiju i povećanju koštane mase. U svjetskoj su znanstvenoj literaturi iskustva liječenja OI pamidronatom (i drugim bisfosfonatima) različita i sumarno su opisna u članku autora Phillipi i sur.²⁸ Ipak, usprkos rezultatima istraživanja provedenima na malim skupinama oboljelih, bez kontrolnih (placebo) skupina ili s manjkavim podacima praćenja oboljelih nakon liječenja, danas prevladava mišljenje da su bisfosfonati, pa tako i pamidronat, metoda izbora liječenja,²⁹⁻³³ usprkos činjenice da ne liječe osnovni uzrok bolesti, već samo simptome. Ipak, još uvijek nije razriješeno pitanje eventualnih negativnih dugotrajnih učinaka primjene pamidronata. Međutim, ukoliko se osvrnemo na naše pacijente liječene pamidronatom koje pratimo već 9 (pacijenti brojeva 1 i 9), 7 (pacijentica broj 2), 6 (pacijent broj 3) i 5 godina (pacijenti brojeva 4 i 10) i u kojih nisu zabilježeni novi prijelomi kostiju, onda bismo mogli reći da, barem u ovim slučajevima, nisu zabilježeni vidljiviji negativni učinci lijeka.^{14, 28}

U jednoga je djeteta tijekom intravenske primjene lijeka došlo do nuspojava u vidu bolova u zglobovima i febriliteta, što odgovara reakciji akutne faze pri prvoj infuziji pamidronata i nije neobičan slučaj.^{27,34}

Usprkos dobrih učinaka pamidronata i potporni su oblici liječenja (vitamini, kalcij, fizikalna terapija) neobično važni i korisni pa su tako prepisani svoj oboljeljoj djeci opisanoj u ovoj studiji.

Posebno zanimljiv slučaj, sa stajališta dijagnosticiranja OI, predstavlja djevojčica opisana pod rednim brojem 11. Zaprimiteljena je u bolnicu u dobi od 7 mjeseci s brojnim zraslim ožiljcima prijeloma dugih kostiju gornjih i donjih udova. Prije razrješenja sumnje radi li se o OI (ili drugim bolestima kostiju) ili zlostavljanom djetetu, djevojčica je preminula. Za ovu djevojčicu, nažalost, nije bilo spasa, ali, nisu rijetki slučajevi u svijetu da se blaži oblici OI krivo dijagnosticiraju kao „zlostavljano dijete“, što ima nepopravljive učinke na oboljele osobe i cijelu obitelj. Od 61 analiziranog slučaja kada je OI krivo dijagnosticirana kao „zlostavljano dijete“ u čak 70% slučajeva „bolesna“ su djeca oduzeta roditeljima, a u čak 62% slučajeva roditeljima je uskraćeno skrbništvo i nad zdravom djecom. Stoga je preporuka da se u svim slučajevima kada se sumnja na zlostavljano dijete prvo isključi dijagnoza OI.^{35,36}

Važno je još jednom istaknuti da je postavljanje dijagnoze OI temeljem isključivo kliničkih znakova bolesti često vrlo teško zbog izrazito heterogene prirode bolesti (čak 12 različitih tipova OI). Točna, ili barem približno točna (zbog velikog broja gena i raznolikosti mutacija koje se u njima događaju) dijagnoza moguća je jedino genskim testiranjem koje se, na žalost, u Republici Hrvatskoj ne provodi. Dok se to ne promijeni treba se pouzdati u iskustvo liječnika – pedijataru i genetičaru koji bi, na i najmanju sumnju na postojanje OI, trebali u postavljanje konačne dijagnoze uključiti širi specijalistički tim.

Zaključno, liječenje pamidronatom dokinulo je pojavu prijeloma kostiju u promatranom postterapijskom razdoblju u sve liječene djece, uz istovremeno povećanje vrijednosti mineralne gustoće kostiju, a bez nuspojava uzrokovanih uzimanjem lijeka, čak i nakon većeg broja godina (3 do 9). U liječenju OI od iznimne je važnosti multidisciplinarni pristup oboljelom djetetu, uz suradnju pedijatra – genetičara s dječjim kirurgom, specijalistom fizikalne medicine i rehabilitacije, i ostalim specijalistima. U KBC Split se osobita pozornost poklanja praćenju djece, edukaciji djeteta i roditelja o naravi bolesti, te adekvatnoj rehabilitaciji nakon prijeloma.

Zahvala

Izrada rada potpomognuta je sredstvima projekta broj 098-0982464-2394, odobrenog od Ministarstva znanosti, obrazovanja i sporta RH.

Literatura

1. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD), {September, 19th, 2012}. World Wide Web URL: <http://omim.org/>
2. Van Dijk FS, Cobben JM, Kariminejad A, et al. Osteogenesis imperfecta: a review with clinical examples. *Mol Syndromol*. 2011;2:1-20.
3. Rohrbach M, Giunta C. Recessive osteogenesis imperfecta: clinical, radiological, and molecular findings. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2012;160:175-89.
4. Zhao X, Yan SG. Recent progress in osteogenesis imperfecta. *Orthop Surg*. 2011;3:127-30.
5. Scaramuzza L, Raffaelli L, Spinelli MS, Damis G, Maccauro G, Manicone PF. Orthopaedic and dental abnormalities in osteogenesis imperfecta: a review of the literature. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2011;25:313-21.
6. Burnei G, Vlad C, Georgescu I, Gavrilu TS, Dan D. Osteogenesis imperfecta: diagnosis and treatment. *J Am Acad Orthop Surg*. 2008;16:356-66.
7. Brusin JH. Osteogenesis imperfecta. *Radiol Technol*. 2008;79:535-48.
8. Wren TA, Liu X, Pitukcheewanont P, Gilsanz V. Bone densitometry in pediatric populations: discrepancies in the diagnosis of osteoporosis by DXA and CT. *J Pediatr*. 2005;146:776-9.
9. Aström E, Magnusson P, Eksborg S, Söderhäll S. Biochemical bone markers in the assessment and pamidronate treatment of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Acta Paediatr*. 2010;99:1834-40.
10. Russell RG. Bisphosphonates: mode of action and pharmacology. *Pediatrics*. 2007;119 (Suppl 2):S150-62.
11. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet*. 2004;363:1377-85.
12. Bachrach LK, Ward LM. Clinical review 1: Bisphosphonate use in childhood osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:400-9.
13. Aström E, Jorulf H, Söderhäll S. Intravenous pamidronate treatment of infants with severe osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child*. 2007;92:332-8.
14. Monti E, Mottes M, Frascini P, et al. Current and emerging treatments for the management of osteogenesis imperfecta. *Ther Clin Risk Manag*. 2010;6:367-81.
15. Iannitti T, Rosini S, Lodi D, Frediani B, Rottigni V, Palmieri B. Bisphosphonates: focus on inflammation and bone loss. *Am J Ther*. 2012;9:228-46.
16. Russell RG. Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone*. 2011;49:2-19.
17. Esposito P, Plotkin H. Surgical treatment of osteogenesis imperfecta: current concepts. *Curr Opin Pediatr*. 2008;20:52-7.
18. Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, Marini JC. New perspectives on osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7:540-57.

19. El-Sobky MA, Hanna AA, Basha NE, Tarraf YN, Said MG. Surgery versus surgery plus pamidronate in the management of osteogenesis imperfecta patients: a comparative study. *J Pediatr Orthop B*. 2006;15:222-8.
20. Van Brussel M, van der Net J, Hulzebos E, Helders PJ, Takken T. The Utrecht approach to exercise in chronic childhood conditions: the decade in review. *Pediatr Phys Ther*. 2011;23:2-14.
21. Edouard T, Glorieux FH, Rauch F. Predictors and correlates of vitamin D status in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:3193-8.
22. Chagas CE, Roque JP, Santarosa Emo Peters B, Lazaretti-Castro M, Martini LA. Do patients with osteogenesis imperfecta need individualized nutritional support? *Nutrition*. 2012;28:138-42.
23. Mulpuri K, Joseph B. Intramedullary roding in osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthoped*. 2000;20:267-73.
24. Choi JH, Shin YL, Yoo HW. Short-term efficacy of monthly pamidronate infusion in patients with osteogenesis imperfecta. *J Korean Med Sci*. 2007;22:209-12.
25. Jonh BM, Patnaik SK, Thergaokar RW. Multiple fractures in neonates and osteogenesis imperfecta. *Med J Arm For India*. 2006;62:73-4.
26. Bajpai A, Kabra M, Gupta N, Sharda S, Ghosh M. Intravenous pamidronate therapy in osteogenesis imperfecta. Response to treatment and factors influencing outcome. *J Pediatr Orthop*. 2007;27:225-7.
27. Bhadada SK, Santosh R, Bhansali A, Upreti V, Dutta P. Osteogenesis imperfecta. *J Assoc Physicians India*. 2009;57:33-6.
28. Phillipi C, Remington T, Steiner RD. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst rev*. 2008; (4):CD005088.
29. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J med*. 1998;339:947-52.
30. Cheung MS, Glorieux FH, Rauch F. Intravenous pamidronate in osteogenesis imperfecta type VII. *Calcif Tissue Int*. 2009;84:203-9.
31. Rauch F, Cornobert S, Cheung M, Glorieux FH. Long-bone changes after pamidronate discontinuation in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Bone*. 2007;40:821-7.
32. Glorieux FH. Experience with bisphosphonates in osteogenesis imperfecta. *Pediatrics*. 2007;119(Suppl 2):S163-5.
33. Antoniazzi F, Zamboni G, Lauriola S, Donadi L, Adami S, Tato L. Early bisphosphonate treatment in infants with severe osteogenesis imperfecta. *J Pediatr*. 2006;149:174-9.
34. Huzjak N, Barišić I, Rešić A, i sur. Naša iskustva u liječenju osteogenesis imperfecte s bisfosfonatima. *Paediatr Croat*. 2002;46:55-9.
35. Singh Kocher M, Dichtel L. Osteogenesis imperfecta misdiagnosed as a child abuse. *J Pediatr Orthop B*. 2011;20:440-3.
36. Pandya NK, Baldwin K, Kamath AF, Wenger DR, Hosalkar HS. Unexplained fractures: child abuse or bone disease? A systematic review. *Clin Orthop Relat Res*. 2011;469:805-12.