

Cristina Țurcan<sup>2</sup>, Mariana Sprincean<sup>1,2</sup>

## MANIFESTĂRI CLINICE ÎN OSTEONEGENEZA IMPERFECTĂ

<sup>1</sup>IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)

<sup>2</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" (rector – acad. AȘM Ion Ababii)

### SUMMARY

#### CLINICAL FEATURES OF OSTEOGENESIS IMPERFECTA

**Keywords: osteogenesis imperfect, fractures, malformed bones, blue sclerae.**

**Osteogenesis imperfecta (OI)**, also known as brittle bone disease or Lobstein syndrome, is a congenital bone disorder characterized by brittle bones that are prone to fracture. OI may also present with shorter height, scoliosis, loose joints, weak muscles, brittle teeth, neurological features including communicating hydrocephalus, basilar invagination, seizures, blue sclerae, hearing loss, or other complications. People with OI are born with defective connective tissue, or without the ability to make it, usually because of a deficiency of type I collagen. Eight types of OI can be distinguished. Most cases are caused by mutations in the COL1A1 and COL1A2 genes, both of which code for type I collagen.

In this article, we reported two cases of 4 and 16-years-old male, with clinical examination revealed features of Osteogenesis Imperfecta like multiple fractures, malformed bones, shorter height, scoliosis, loose joints, weak muscles, blue sclerae, brittle teeth.

### РЕЗЮМЕ

#### КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НЕСОВЕРШЕННОГО ОСТЕОГЕНЕЗА

**Ключевые слова: несовершенный остеогенез, переломы, деформация костей, серо-синяя склера.**

**Несовершенный остеогенез (НО)**, известен в литературе под различными названиями: врожденная хрупкость костей, болезнь Лобштейна, группа генетических нарушений, характеризующееся повышенной ломкостью костей, которая приводит к переломам. НО может также представить низкий рост, сколиоз, слабость связочного аппарата сустава, слабо развитые мышцы, желтоватая эмаль зубов, неврологические проявления, включая гидроцефалию, базилярную инвагинацию, серо-синяя склера, снижение слуха, или другие осложнения. Причиной данного заболевания является мутация гена Col AI и Col AII, который приводит к недостаточному образованию коллагена (важного компонента костной ткани) либо аномальному его строению.

В данной статье мы представляем 2 случая у пациентов, в возрасте 4-х и 16-и лет, показывая клинические признаки, характерные для несовершенного остеогенеза, такие как: переломы, деформация костей, низкий рост, сколиоз, слабость связочного аппарата сустава, слабо развитые мышцы, серо-синяя склера, желтоватая эмаль зубов.

### Introducere

Osteogeneza imperfectă (boala oaselor fragile, sau boala Lobstein (tipul I), boala Porak-Duarte (tipul II), sindromul „scleroticelor albastre”, sindromul Van der Halve.) este o boală genetică ce reunește un grup de afecțiuni monogenice cauzate de mutații în genele COL1A1 și COL1A2 (responsabile de sinteza procolagenului tip I) și care se manifestă prin: fragilitatea oaselor, sclere albastre, hipoacuzie progresivă, dentiție defectivă și retard al creșterii. Cei mai mulți oameni cu osteogeneză imperfectă moștenesc sindromul de la un părinte, iar în 35% din cazuri, este unul individual (mutație *de novo*) [2,4].

Termenul de osteogeneză imperfectă (OI) a apărut în anul 1895 și rămâne un termen medical specific pentru boala pînă în prezent. Primele semne clinice

au fost descoperite în antichitate, în anii 1000 î. Hr., la o mumie egipteană. Însă primele studii sunt făcute de către suiedezul Olof Jakob Ekman, care descrie în teza sa de licență cazuri depistate încă în anii 1678. Încă în 1979, OI a fost clasificată în 4 tipuri clinice conform unei scheme elaborată de David Silence. Această clasificare se bazează pe următoarele criterii: modul de moștenire, tabloul clinic și aspectul radiologic. În 1983, apare cartea „Sindromul oaselor fragile - osteogeneza imperfectă”, scrisă de Roger Smith, Martin Francis și Gregory Houghton, ei fiind primii care au descris detaliat manifestările clinice și evoluția acestora în funcție de formele clinice ale bolii [10].

OI are o simptomatologie foarte variată care pe parcurs cauzează și complicații variate, care depind de mai multe criterii: tipul maladiei, vârsta bolnavu-

lui, măsurile întreprinse ș.a. Anumite caracteristici sunt dependente de vârstă, ele nu vor fi observate la un nou-născut sau la un copil. Alte caracteristici sunt prezente numai în anumite tipuri de OI, în plus un nou-născut sau un copil cu o formă ușoară de OI s-ar putea să nu aibă deformare osoasă. Persoanele diagnosticate cu OI pot suferi chiar și 100 de fracturi pe parcursul vieții lor, iar în cazul formeii grave, procentul de mortalitate este extrem de ridicat în primii 3 ani de viață [9].

Atunci când OI se manifestă chiar din uter, viața fătului poate fi pusă în pericol, în forma gravă a bolii, osteogeneza imperfectă poate duce la nașterea unui copil cu oase îndoite și deformate. Întârzierea creșterii oaselor va duce la o statură mică, dar poate cauza și probleme osificării craniului, iar coloana vertebrală devine arcuită. Apariția și gravitatea tuturor simptomelor depind în mod direct de natura mutației survenite. E necesar de menționat că toate persoanele afectate de OI sunt normale din punct de vedere intelectual [9].

Raportăm 2 cazuri clinice a 2 copii cu vârste diferite (4 și 16 ani), care au prezentat manifestări clinice asemănătoare, dar cu forme diferite ale bolii.

#### **Caz clinic I**

N.O. de sex masculin, de 4 ani, se adresează cu următoarele *acuze*: fractura tibiei de la membrul inferior drept. Din spusele mamei băiețelul de la o lovitură ușoară cu mingea la piciorul drept, își pierde echilibrul, cade și începe a plânge.

*Antecedente fiziologice personale.* Copilul născut la 40 săptămâni, pe cale naturală. Greutatea la naștere  $m=3200$  g, talia 50 cm, circumferința craniană 36 cm. Conform datelor de la naștere copilul avea o dezvoltare normală, fără complicații respiratorii și cu un scor Apgar 8. Vârsta mamei la momentul nașterii 30 de ani, tata 31 de ani. Din spusele mamei pacientul de la naștere și până în prezent a mai suferit 1 fractură - la antebrațul drept la vârsta de 3 ani. La fractură copilul devenea foarte nervos, cu plâns sugestiv.

De asemenea mai prezintă tulburări de somn, se trezește de 2-3 ori în timpul nopții, pe parcursul zilei este nervos, dar nu administrează nici un preparat pentru ameliorarea stării de sănătate.

Din *anamneza eredocolaterală* se cunoaște că mama, bunicul mamei și 4 din cei 6 frați ai ei prezintă sclere albastre, fracturi și hipoacuzie.

*Examenul obiectiv* a demonstrat: statură normală - dezvoltare fizică conform vârstei, normocefalie, sclerele albastre. Tegumentele curate, fără a fi palide, icterice sau cianotice.

Examinarea sistemelor respirator, cardiovascular, gastrointestinal a exclus prezența anomaliilor de dezvoltare sau complicațiilor.

Copilul a fost examinat complex: analiza generală și biochimică a sângelui, a urinei, iar rezultatele au fost în limitele normei.



*Fig. 1*

Radiografia cutiei toracice și a craniului nu au determinat nici un fel de anormalități, cu excepția radiografiei membrului afectat unde se vede linia de fractură a tibiei drepte. Pe celelalte radiografii ale membrului nu se observă deformații osoase, iar fractura anterioară s-a consolidat normal totalmente.

Ecocardiografia este normală.

Luând în considerare manifestările clinice și datele anamnezei eredocolaterale, a fost stabilit diagnosticul pozitiv de osteogeneză imperfectă.

Copilul, pe parcurs este supravegheat simptomatic și consiliat medico-genetic.

#### **Caz clinic II**

S.D. de sex masculin de 16 ani, prezintă următoarele *acuze*: durere la nivelul membrelor, fracturi multiple în ultimii ani, deformare osoasă.

*Antecedente fiziologice personale.* Copilul s-a născut la 38 de săptămâni, pe cale naturală. Greutatea la naștere  $m=2800$  g, talia 46 cm, circumferința craniană 35 cm. Din datele studiate din timpul sarcinii și nașterii copilul nu prezenta deformări sau fracturi atât în perioada intrauterină, cât și în perioada neonatală. La naștere scorul Apgar 7 și nu prezenta dificultăți respiratorii. Vârsta mamei la momentul nașterii a fost de 26 de ani, a tatei de 30 de ani.

Antecedente neonatale – din spusele copilului problemele au apărut la vârsta de 12 ani, până atunci a mai prezentat doar 2 fracturi la membrul superior drept, considerând afectarea ca fiind din cauza supraefortului fizic.

Din *anamneza eredocolaterală* se cunoaște că mama are sclere albastre.

*Examenul obiectiv* a evidențiat: statură joasă, dez-



Fig. 2.



Fig. 3

voltarea fizică nu corespunde vârstei, prezintă scolioză, sclerele albastre, de asemenea prezența dentinogenezei imperfecte.

Deformări osoase, mai ales la membrele inferioare în articulația genunchiului, bilateral, cicatrici postoperatorii la membrul inferior drept.

Tegumentele curate, nu prezintă paliditate, cianoză sau ictericitate.

Examenul sistemelor respirator, cardiovascular și gastrointestinal au exclus prezența anomaliilor de dezvoltare sau complicațiilor.

Copilul a fost examinat complex: analiza generală și biochimică a sângelui, a urinei.

Radiografia cutiei toracice a evidențiat o scolioză mai mică de 40 grade, iar radiografia craniului nu prezintă nici un fel de anomalități. Radiografia membrilor prezintă deformări în articulația genunchiului, bilateral. Radiografia pelvisului la fel prezintă niște schimbări considerabile, în mare parte cauzate de scolioza prezentă.

Ecocardiografia este normală.

Analizele generală și biochimică ale sângelui, plus analiza generală de urină au fost în limitele normei.

Luând în considerare manifestările clinice și datele din anamneza eredocolaterală, a fost stabilit diagnosticul pozitiv de osteogeneză imperfectă, diagnostic stabilit încă în august 2011.

Copilul pe parcurs este supravegheat simptomatic și consiliat medico-genetic.

**Discuții.** OI este cunoscută ca una dintre cele mai frecvente displazii scheletice. Circa 0,008% din populația globului este afectată de această boală (aproximativ 500 000 de persoane) [6]. Frecvența bolii este în medie de 1:10 000 – 1:20 000 de nou-născuți, indiferent dacă părinții sunt sau nu afectați la rândul lor. Aceasta înseamnă că un copil poate suferi de aceasta maladie, chiar dacă nici unul dintre părinți nu are boala.

Această estimare nu include formele moderate de boală, care pot fi inaparente. OI survine la toate populațiile, fără predominanță etnică sau rasială, și la ambele sexe (raportul bărbați/femei este de 1/1) [5].

Un studiu recent efectuat în S.U.A (anii 2013-2015) a permis identificarea numărului de cazuri noi înregistrate într-o anumită perioadă de timp:

- 1 an – 27 199 persoane
- 1 lună – 2 266 persoane
- 1 săptămână - 523 persoane
- 1 zi - 74 persoane
- 1 oră - 33 persoane. Populația totală este de peste 312 milioane oameni [6].

OI este caracterizată de fragilitate osoasă excesivă, ce poate provoca fracturi care duc la deformații osoase.

Osteogeneza imperfectă poate fi confundată cu osteoporoza juvenilă în absența testelor genetice care confirmă anomalia la unul sau ambii părinți sau a unei biopsii osoase [3]. Cele mai multe cazuri de OI (85-90%) sunt cauzate de un defect genetic dominant. Oamenii de știință au stabilit că chiar și atunci când un grup de pacienți prezintă simptome similare, acestea pot fi cauzate de probleme în diferite gene. Pe lângă acestea, toți bolnavii de OI, indiferent de forma recisivă sau dominantă, prezintă atât manifestări scheletice cât și extrascheletice [5].

**Manifestări scheletice** sunt: 1. predispoziția crescută la fracturi - adică fragilitate osoasă excesivă cu fracturi nontraumatice - 100%; 2. deformații osoase - adică cifoscolioză, torace „în butoi”, coxa valga, macrocefalie, față „triunghiulară”, platispondilie, scolioză -- 75%; 3. hipostatura - 90%; 4. calusuri hipertrofice - 5%; 5. deformații toracice - 55%.

**Manifestările extrascheletice** sunt: 1. sclerele albastre - 50%; 2. dentinogeneză imperfectă - 25%; 3. hipoacuzie progresivă - 40%; 4. laxitate ligamentară,

slăbiciune musculară - 85%. Complicații (cardiace, respiratorii, digestive, hormonale ș.a.) - 60%. Tabloul clinic se caracterizează printr-o expresivitate variabilă a manifestărilor clinice de la deces intrauterin a fătului până la simptome minime.

OI poate fi dificil de diagnosticat. Diagnosticul se bazează în primul rând pe dovezi clinice. Prezența dificultăți diagnosticul clinic al formelor ușoare de OI la nou-născuți și copii. Este importantă trimiterea la un specialist, cum ar fi un genetician, ortoped sau endocrinolog, care are experiență clinică în tratarea bolnavilor cu diferite tipuri de OI. Examenul de laborator furnizează informații utile în managementul acestei maladii, iar în cele mai multe cazuri confirmă diagnosticul prin identificarea mutației [7].

Diagnosticul de OI este *sugerat* de examenul fizic, datele anamnestice (antecedente), istoricul ce include date despre debut și evoluție, istoricul familial, este *susținut* de mijloacele de explorare imagistică (ex. radiografic, ecografic, tomografie computerizată, rezonanță magnetică nucleară, și de testarea genetică) [8].

În prezent, nu există nici un remediu pentru OI, cu toate acestea unele opțiuni de tratament simptomatic sunt disponibile. Obiectivele terapiei pentru OI sunt: să scadă incidența fracturilor, să mărească nivelul de creștere și dezvoltare fizică, să reducă durerea, să aibă un efect pozitiv asupra markerilor metabolismului osos, să prezinte un efect favorabil asupra densității minerale osoase, să sporească mobilitatea și independența [1].

Principiile de tratament prescrise în prezent sunt următoarele: modificări comportamentale și a stilului de viață pentru a evita situațiile care pot provoca o fractură; intervenții chirurgicale ortopedice; managementul scoliozei; reabilitare, inclusiv terapia cu apă și activitate fizică; echipamente adaptive și ajutoare de ambulatoriu; managementul masei corporale. Printre medicamentele care sunt în prezent investigate se numără bifosfonații-- administrați pe cale orală sau intravenoasă; terapia cu hormoni de creștere [10].

### Concluzii

**Osteogeneza imperfectă** - cuprinde un grup de tulburări moștenite, caracterizată prin fragilitatea oaselor și sensibilitate crescută la fracturi. Pentru această maladie este important identificarea subiecților cu OI pentru inițierea tratamentului simptomatic și, re-

spectiv, prevenirea complicațiilor posibile precum și minimalizarea impactului negativ psiho-social. Meditarea subiectului dat în rândul medicilor de familie și pediatri ar spori vigilența acestora în caz de această maladie incurabilă. Este necesară înregistrarea tuturor cazurilor depistate de bolnavi cu OI pentru a permite medicilor să studieze și să depisteze metode cât mai eficiente în diagnosticarea clinică a persoanelor afectate de această boală.

### Bibliografie

1. Albright J.A., Systemic treatment of osteogenesis imperfecta. Clin Orthop Relat Res, 1981(159): p. 88-96.
2. Chamberlain J.R., D.R. Deyle, et al., Gene targeting of mutant COL1A2 alleles in mesenchymal stem cells from individuals with osteogenesis imperfecta. Mol Ther, 2008. 16(1): p. 187-93.
3. Dawson P.A., Marini J.C., Chapter 5: Osteogenesis Imperfecta. In Econs MJ (ed): The Genetics of Osteoporosis and Metabolic Bone Disease. New Jersey: The Humana Press, Inc; 2000; p. 75-94. 7
4. Deyle D.R., I.F. Khan, et al., Normal collagen and bone production by gene-targeted human osteogenesis imperfecta iPSCs. MolTher, 2012. 20(1): p. 204-13.
5. Puiu M., Skrypnik C. Mic ghid de diagnostic în bolile rare. „Esențialul în 101 Boli genetice rare”. 2009. p.54-55
6. Puiu M. Osteogeneza imperfectă. București, 2011, p. 47-63.
7. European Journal of Human Genetics (2012) 20, 11-19;doi: 10.1038/eigh.2014; published online 10 August 2011. EMQN best practice guidelines for the laboratory diagnosis of osteogenesis imperfecta.
8. Foundation in Osteogenesis Imperfecta: Effective Practices in Clinical care for Osteogenesis Imperfecta. Gaithersburg, Maryland: Osteogenesis Imperfecta Foundation; 2007.
9. Gamble J.G., Rinsky L.A., Strudwick, J, Bleck, E.E. Non-union of fractures in children who have osteogenesis imperfecta. J Bone Joint Surg (Am) 1988; 70: p. 439-443.
10. Olmsted-Davis E.A., Gugala Z., et al., Primitive adult hematopoietic stem cells can function as osteoblast precursors. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003. 100(26): p. 158-182.