

Nowe możliwości leczenia wrodzonej łamliwości kości typu III – obserwacje własne

New Trends in the Treatment of Osteogenesis Imperfecta Type III – Own Experience

Elżbieta Jakubowska-Pietkiewicz^(A,B,C,D,E,F), Danuta Chlebna-Sokół^(A,D)

Klinika Propedeutyki Pediatrii i Chorób Metabolicznych Kości, Uniwersytet Medyczny, Łódź
Department of Propedeutics of Paediatrics and Metabolic Bone Diseases, Medical University of Lodz, Poland

STRESZCZENIE

Wstęp. Wrodzona łamliwość (IO) kości jest genetycznie uwarunkowanym defektem w syntezie kolagenu typu I, który manifestuje się klinicznie zwiększoną łamliwością kości i błękitnym zabarwieniem twardówek. W typie III złamania występują już w okresie życia wewnątrzmacicznego. W leczeniu IO stosuje się przede wszystkim unieruchomienie złamań i zabiegi ortopedyczne, rehabilitację oraz leki z grupy bisfosfonianów.

Materiał i metody. Obserwacje obejmują 8 dzieci z wrodzoną łamliwością kości typu III w wieku od 1 miesiąca życia do 6 lat. U wszystkich zastosowano cykliczne leczenie pamidronianem. Na początku i końcu każdego trzydniowego cyklu oceniano morfologię krwi, stężenie wapnia, fosforu, magnezu i osteokalcyny w surowicy, a także wskaźnik wapniowo-kreatyninowy z pierwszej porcji moczu i N-końcowy usieciowany telopeptyd kolagenu typu I (Ntx). U 5/8 wykonano badanie densytometryczne kości w programie Infant total body.

Wyniki. Czas leczenia wynosił od 3 do 58 miesięcy. U wszystkich dzieci zaobserwowano zmniejszenie (w stosunku do okresu prenatalnego) liczby złamań. Podaż pamidronianu zwalniała u dzieci procesy przebudowy kości, szczególnie resorpcję. Najczęściej obserwowanym objawem niepożądanym była hipokalcemia (7/8 dzieci w czasie pierwszego cyklu). U 3/8 wystąpił wzrost temperatury ciała (do 39°C) po zakończeniu pierwszego cyklu.

Wnioski. Objawowe stosowanie bisfosfonianów w leczeniu wrodzonej łamliwości kości u dzieci łagodzi przebieg kliniczny tej choroby (zmniejszenie dolegliwości bólowych i liczby nowych złamań). Zwiększa aktywność ruchową dzieci i ich samodzielność. Podaż leku jest bezpieczna.

Słowa kluczowe: wrodzona łamliwość kości, bisfosfoniany, pamidronian

SUMMARY

Background. Osteogenesis imperfecta (OI) is a genetic disorder caused by a mutation in the genes that encode the chains of type I collagen. Clinical manifestations include increased bone fragility and blue sclerae. OI type III is the most severe form with fractures occurring already in utero. Fracture immobilisation and orthopaedic surgery are the mainstay of treatment for patients with OI, and are combined with rehabilitation and bisphosphonate therapy.

Material and methods. The study involved 8 children with osteogenesis imperfecta type III, aged 1 month to 6 years. All of them were treated with cyclic intravenous infusions of pamidronate. Laboratory studies conducted before and after each 3-day cycle of pamidronate therapy included complete blood count, serum calcium, phosphorus, magnesium, osteocalcin, and calcium/creatinine index in morning urine and collagen type I cross-linked N-telopeptide (NTx). Infant total body densitometric scans were obtained in 5/8 patients.

Results. Patients were treated for periods of 3-58 months. Fracture rates decreased with treatment in all patients compared to the prenatal period. Pamidronate also slowed down bone turnover, and particularly the resorption rate. The most common side effects during treatment included hypocalcaemia (7/8 patients) and fever (up to 39°C) after the first cycle of treatment.

Conclusions. Symptomatic bisphosphonate therapy in children with osteogenesis imperfecta ameliorated the clinical course (decreased bone pain and reduced incidence of fractures). Pamidronate therapy had a positive impact on functional parameters such as independence in everyday activities and better mobility. The treatment was safe.

Key words: osteogenesis imperfecta, bisphosphonates, pamidronate

WSTĘP

Istotą wrodzonej łamliwości kości są złamania kości długich wynikające z genetycznie uwarunkowanych zmian w budowie kolagenu typu I, zazwyczaj wiążących się z mutacjami genów COL1A1 i COL1A2 [1]. W piśmiennictwie opisywanych jest siedem postaci choroby o różnej ekspresji genotypowej, w tym cztery kliniczne. Niektóre rodzaje OI wiążą się z powolnym wytwarzaniem kolagenu, a objawy chorobowe ustępują lub zmniejszają się po zakończeniu wzrastania kośćca. Najłagodniejszy przebieg choroby stwierdzany jest w typie I, natomiast najcięższy w II. Typy III i IV mają przebieg o zmiennej ciężkości. W typie III do złamań kości dochodzi łatwo, już od okresu życia wewnątrzmacicznego. U dzieci występują znaczne deformacje szkieletu, zwłaszcza kości kończyn, klatki piersiowej oraz głowy, prowadzące do zaburzeń proporcji ciała i niskorosłości. U pacjentów najczęściej występuje błękitne zabarwienie twardówek, nieprawidłowe szkliwo zębów, w wieku późniejszym może dochodzić do utraty słuchu [2,3]. Obserwuje się nawracające infekcje dróg oddechowych.

Leczenie, głównie objawowe, obejmuje ortopedyczne zaopatrywanie złamań, rehabilitację ruchową (kinezyterapię, fizykoterapię) dostosowaną do aktualnego stanu zdrowia dziecka, sprzęt ortopedyczny oraz, w ostatnich latach, podawanie bisfosfonianów [3,4]. Leki te dzięki zwiększaniu gęstości mineralnej kości poprzez hamowanie procesów resorpcji zmniejszają liczbę złamań, szczególnie u pacjentów z III typem wrodzonej łamliwości kości, zmniejszają dolegliwości bólowe i poprawiają komfort życia tych niepełnosprawnych dzieci [3,4,5].

MATERIAŁ I METODY

Obserwacje obejmują 8 dzieci w wieku od 1 miesiąca życia do 6 lat. W tabeli 1 zamieszczono dane porodowe niemowląt z wrodzoną łamliwością kości typu III, które w latach 2002-2007 były (i są nadal) leczone w Klinice Propedeutyki Pediatrii i Chorób Metabolicznych Kości Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Ogólny stan zdrowia w chwili urodzenia oceniono u wszystkich noworodków jako dobry. Badanie przedmiotowe wykazało jednak u nich niebieskie zabarwienie twardówek (8/8), skrócenia i zniekształcenia kończyn dolnych i górnych (8/8), trójkątną twarz.

U wszystkich dzieci wykonano w 1-2 dobie życia badanie radiologiczne całego ciała w projekcji przednio-tylnej (baby-gram), w którym wykazano obecność, zarówno świeżych, jak i przebytych, licznych złamań kości. Na podstawie objawów klinicznych i radiologicznych postawiono u nich już w oddziałach noworodkowych rozpoznanie wrodzonej łam-

BACKGROUND

Osteogenesis imperfecta is characterized by fractures of long bones resulting from genetically conditioned modifications in the structure of the chains of type I collagen, usually due to the mutations in the COL1A1 and COL1A2 genes [1]. The literature distinguishes seven types of the disease characterized by different genotypical manifestations, including four clinical types. Certain types of OI are marked by slower collagen synthesis, with the clinical symptoms receding or disappearing after the skeleton is fully developed. Type I is associated with the most benign clinical course while type II is the most severe. OI type III and IV are characterized by variable severity. In OI type III bone fractures occur easily already in utero. The children demonstrate significant skeletal deformities, particularly of the extremities, chest and head, all leading to distorted body proportions and short stature. Patients commonly present blue sclerae and abnormal tooth enamel; serious hearing impediments may occur later in life [2,3]. Recurrent infections of the respiratory tract are also observed.

Treatment is mainly symptomatic and includes fracture immobilization, motor rehabilitation adjusted to the patient's overall condition (kinesiotherapy, physiotherapy), orthopedic equipment and, more recently, bisphosphonate therapy [3,4]. Bisphosphonates contribute to increasing bone mineral density and thus, through inhibition of bone resorption, reduce the rate of bone fractures, especially in patients suffering from OI type III, alleviating pain and improving the quality of life [3,4,5].

MATERIAL AND METHODS

The study involved 8 children aged 1 month to 6 years. Table 1 presents perinatal data of the infants with osteogenesis imperfecta type III treated at the Department of Propedeutics of Pediatrics and Metabolic Bone Diseases, Medical University of Łódź in the years 2002-2007 (treatment is still continued). General health at birth was assessed as good. Physical examination revealed blue sclerae (8/8), shortened and deformed upper and lower extremities (8/8) and a triangular face.

On the first or second day of life, the newborns underwent a complete anteroposterior radiographic scan (baby-gram) which revealed the presence of numerous bone fractures of both recent and older origin. On the basis of clinical and radiographic manifestations, the children were diagnosed with osteogenesis imperfecta type III while still at the neonatal ward and then referred to the Newborn Pathology Ward at the Department of Propedeutics of Pediatrics

Tab. 1. Dane okołoporodowe leczonych dzieci

Tab. 1. Perinatal data of pamidronate-treated children

Pacjent/ Patient	Płeć/Sex (M – male, K – female)	Rok urodzenia/ Year of birth	Kolejność ciąży, porodu, czas trwania ciąży/Gravidity, partus, hbd (C – grvida, P – para)	Masa urodzeniowa/ Birth weight (g)	Punktacja w skali wg Apgar/ Apgar score
K.K.	M	2001	CI, PI, 38 hbd	3200	7/8
P.P.	K	2003	CII, PI, 35 hbd	2950	8
B.N.	M	2006	CIV, PIV, 38 hbd	2250	9
M.O.	K	2006	CII, PII, 40hbd	3350	9
A. M.	M	2007	CII, PII, 39hbd	3000	8/10
Z.K.	K	2007	CII, PII, 41 hbd	2940	10
W.M.	K	2007	CI, PI, 38hbd	2450	8/10
A.S.	K	2007	CII, PI, 37/38 hbd	3120	10

liwości kości typu III i przesłano je do dalszego leczenia do Pododdziału Patologii noworodka Kliniki Propeudyki Pediatrii i Chorób Metabolicznych Kości. Zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, po uzyskaniu świadomej zgody rodziców, u dzieci wdrożono leczenie dożylną postacią bisfosfonianów – pamidronianem.

W Tabeli 2 przedstawiono dawkowanie leku, natomiast w Tabeli 3 – wskazania i przebieg leczenia pamidronianem u dzieci z IO typu III [6]. Preparat był podawany w czterogodzinym wlewie z soli fizjologicznej pod kontrolą stężenia wapnia w surowicy krwi (pobierany 4. godz. po zakończeniu wlewu). Na początku i końcu każdego trzydniowego cyklu oceniano morfologię krwi (leukocytoza), stężenie wapnia, fosforu, magnezu i osteoklacyny (marker kościotworzenia) w surowicy, a także wydalanie wapnia z moczem (wskaźnik wapniowo-kreatyninowy, z pierwszej porcji

and Metabolic Bone Diseases for further treatment. In accordance with current medical standards and after obtaining informed consent of their parents, intravenous infusions of bisphosphonates (pamidronate) were administered to the children.

Table 2 below shows pamidronate dosages, while Table 3 presents indications for and course of treatment in the children with OI type III [6]. Pamidronate was administered as intravenous infusions in a normal saline solution over 4 hours, with serum calcium levels determined 4 hours after an infusion was completed. Laboratory assays conducted before and after each 3-day cycle of pamidronate therapy included complete blood count (leukocytosis), serum calcium, phosphorus, magnesium, osteocalcin (bone formation marker) and also calcium/creatinine index in morning urine and collagen type I crosslinked N-

Tab. 2. Dawkowanie pamidronianu u dzieci wg Rauch, Traversa, Plotkina i Glorieux [6]

Tab. 2. Pamidronate dosage in children, after Rauch, Traversa, Plotkin and Glorieux [6]

Wiek dziecka/ Age of child	Pierwszy cykl/ Cycle 1		Kolejne cykle/ Subsequent cycles	Odstępy pomiędzy cyklami/ Interval between cycles
	1 dzień Day 1	2 i 3 dzień Days 2 and 3	1-3 dni Days 1-3	
1 rok życia 1st year of life	0.25mg/kg	0.5 mg/kg	0.5 mg/kg	2 miesiące 2 months
2-3 rok życia 2nd-3rd year of life	0.38mg/kg	0.75 mg/kg	0.75 mg/kg	3 miesiące 3 months
>3 lat >3 years of life	0.5 mg/kg	1.0 mg/kg	1.0 mg/kg	4 miesiące 4 months

moczu) i N-końcowego usieciowanego telopeptydu kolagenu typu I (Ntx) – wskaźnik resorpcji kości [6]. Wyniki tych badań dostępne są u autorów. Wszystkie dzieci miały mierzoną codziennie temperaturę ciała. W czasie każdego cyklu oceniany był rozwój somatyczny (masa, długość ciała, obwód głowy i klatki piersiowej zgodnie z przyjętymi metodami) i psychoruchowy dzieci [7]. W 2007 roku u 5/8 dzieci wykonano badanie densytometryczne kośćca metodą absorpcji promieniowania X o podwójnej energii (DXA) w programie Infant Total body (Prodigy). Oceniono gęstość mineralną wszystkich kości oraz całego szkieletu bez głowy u 3/5 pacjentów, co zgodne jest z wytycznymi dla dzieci poniżej 8 r. ż. [8].

telopeptide (Ntx), which is a bone resorption indicator [6]. The results of the tests can be obtained from the authors. The children's body temperature was measured every day. Each treatment cycle was accompanied by an assessment of the somatic (body weight and length, head and chest circumference measured in accordance with established methods) and psychomotor development of the infants [7]. In 2007, DXA densitometric scans were carried out in 5/8 patients (Infant Total Body, Prodigy). Mineral bone density of all bones and the entire skeleton excluding the head section was assessed in 3/5 of the patients, in accordance with guidelines established for children below 8 years old [8].

Tab. 3 Wskazania do leczenia i jego przebieg u dzieci z OI typu III

Tab. 3 Indications for treatment and course of treatment in children with OI type III

Pacjent/ Patient	Objawy kliniczne/ Clinical manifestations	Początek leczenia (m. ż)/ Start of treatment (months of life)	Liczba cykli/ Number of cycles	Objawy niepożądane/ Adverse effects
K.K.	Liczne złamania i skrócenia kości długich/ Numerous fractures and shortening of long bones	14	15	Hipokalcemia, gorączka (I cykl)/ Hypocalcemia, fever (1st cycle)
P.P.	Liczne złamania i skrócenia kości długich/ Numerous fractures and shortening of long bones	2	13	Hipokalcemia, gorączka (I cykl)/ Hypocalcemia, fever (1st cycle)
B.N.	Złamanie obu kości udowych i ramiennych/ Fractures of both femoral bones and humeral bones	1	3	Hipokalcemia/ Hypocalcemia
M.O.	Liczne złamania i skrócenia kości długich i ciemieniowej/ Numerous fractures and shortening of long bones and the parietal bone	2	4	Hipokalcemia/ Hypocalcemia
A. M.	Liczne złamania i skrócenia kości długich, uszkodzenie n. promieniowego lewego/ Numerous fractures and shortening of long bones, injury of the left radial nerve	1	1	Hipokalcemia/ Hypocalcemia
Z. K.	Liczne złamania i skrócenia kości długich/ Numerous fractures and shortening of long bones	4	2	-
W.M.	Liczne złamania i skrócenia kości długich i żeber, porażenie n. promieniowego lewego/ Numerous fractures and shortening of long bones and ribs, paralysis of the left radial nerve	2	1	Gorączka (I cykl)/ Fever (1st cycle)
A.S.	Złamanie obu kości udowych i kości podudzi, skrócenia kości kończyn dolnych/ Fractures of both femoral bones and lower leg bones, shortening of bones of lower extremities	1	2	-

WYNIKI

W Tabeli 3 zamieszczono między innymi wiek dzieci w momencie rozpoczęcia leczenia pamidronianem. Wynosił on od 2 tygodni życia do 14 m. życia. Podczas podażu leku najczęściej obserwowanym objawem niepożądanym była hipokalcemia, którą stwierdzono u 7/8 dzieci w czasie pierwszego cyklu. U 3/8 wystąpił wzrost temperatury ciała (do 39°C) po zakończeniu pierwszego cyklu.

Wartości gęstości mineralnej (BMD) oraz zawartość minerału kostnego (masy tkanki kostnej-BMC) przedstawiono w Tabeli 4. Liczba złamań kości u dzieci w czasie stosowanej terapii jest przedstawiona w Tabeli 5. U wszystkich leczonych dzieci zaobserwowano zmniejszenie (w stosunku do okresu prenatalnego) liczby złamań. Czas leczenia wynosił od 3 do 58 miesięcy, złamania stwierdzono przede wszystkim w pierwszym roku terapii. Spośród dzieci objętych badaniami najdłużej leczony jest chłopiec K. K., u którego leczenie rozpoczęto dopiero w drugim roku życia (brak danych dotyczących złamań w okresie niemowlęcym), obserwując jednocześnie najmniejszą liczbę złamań kości długich. Na rycinie 1 przedstawiono przyrosty masy ciała tego pacjenta, która mieści się w ciągu analizowanego okresu poniżej 5 centyla.

Aktywność procesów przebudowy kości (stężenie osteokalcyny i Ntx) przed i po podaniu wybranych cykli podażu leku (pierwszego, szóstego i piętnastego u chłopca K. K.) zamieszczona jest na Rycinie 2. Wyraźnie widoczne jest zwolnienie procesów przebudowy, w tym przede wszystkim resorpcji kości. Indywidualne dane dotyczące poszczególnych dzieci i cykli leczenia dostępne są u autorów publikacji.

RESULTS

Table 3 contains, among others, the age of the children at the start of pamidronate therapy, which ranged between 2 weeks and 14 months. The most common adverse effects during treatment included hypocalcemia (7/8 patients) and fever up to 39°C (3/8) after the first cycle of treatment.

Bone mineral density (BMD) and bone mineral content (BMC), and the number of fractures in children during pamidronate treatment are presented in Tables 4 and 5, respectively. Fracture rates decreased with treatment in all patients compared to the prenatal period. Patients were treated for periods of 3-58 months, with fractures recorded predominantly in the first year of therapy. The longest treatment duration among the children in the study group was recorded in the male patient K. K., whose therapy began only in the second year of life (no data concerning fractures in infancy) and who had the lowest rate of long bone fractures. Figure 1 demonstrates the increase of the patient's body weight, which did not exceed the 5th centile throughout the study period.

Bone turnover rates (osteocalcin and Ntx levels) prior to and following selected treatment cycles (first, sixth and fifteenth in K.K.) are presented in Figure 2. There is a significant deceleration of bone turnover and particularly bone resorption. Individual data for particular patients and treatment cycles can be obtained from the authors.

Tab. 4. Gęstość mineralna kości (BMD) i masa tkanki kostnej (BMC) u dzieci

Tab. 4. Bone mineral density (BMD) and bone mineral content (BMC) in children

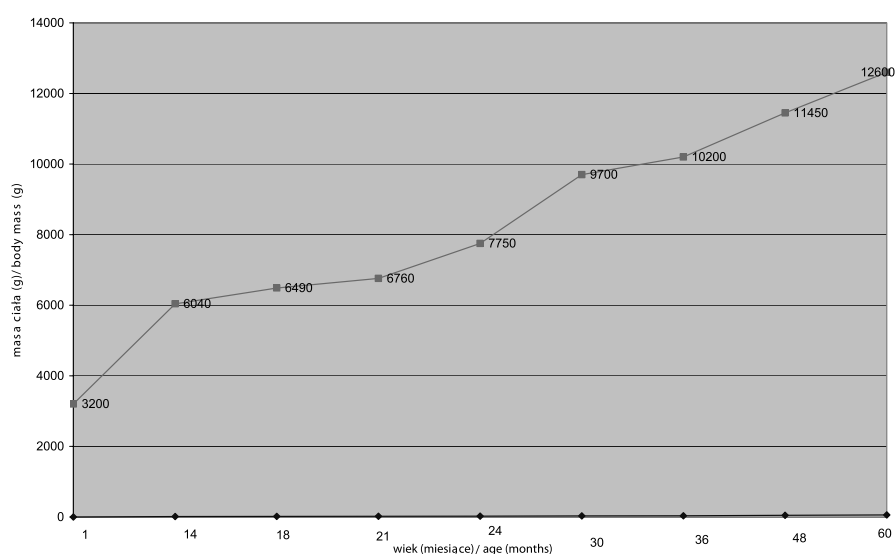
Pacjent/ Patient	Wiek dziecka* (m-ce)/ Age (month)	Masa ciała (kg)/ Body weight (kg)	Długość ciała (m)/ Body length (m)	Total BMD (g/cm ²)	Total BMD (Head) (g/cm ²)	Total BMC (g)
M.O.	22	6.0	0.90	0.645	0.407	212.6
A. M.	5	5.3	0.52	0.410	-	66.6
Z.K.	9	8.0	0.76	0.509	0.389	121.6
W.M.	2	3.5	0.50	0.264	0.238	43.0
A.S.	1	3.3	0.53	0.161	-	70.6

* w momencie wykonania badania densytometrycznego / on the day of densitometry

Tab. 5. Liczba złamań u dzieci w czasie leczenia pamidronianem

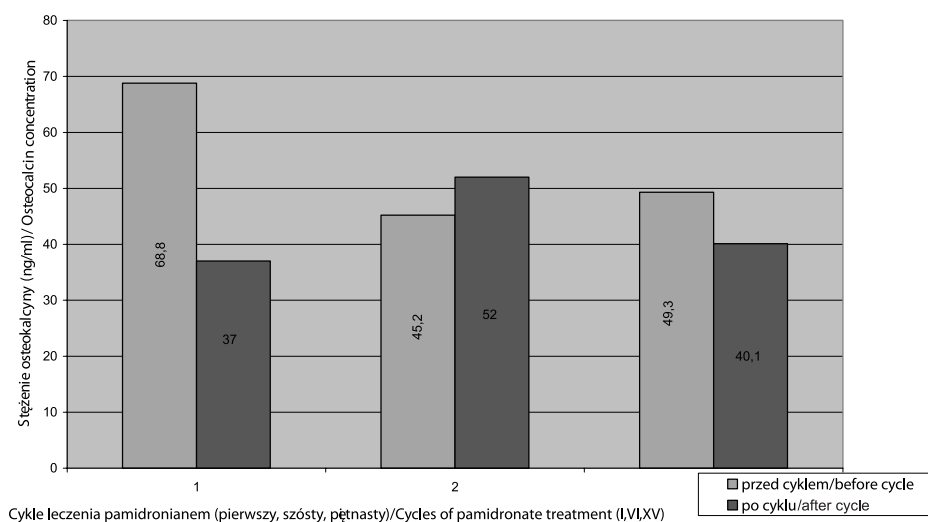
Tab. 5. The number of fractures in children during pamidronate treatment

Pacjent/ Patient	K.K	P.P.	B.N.	M.O.	A.M.	Z.K.	W.M	A.S.
Czas leczenia (miesiące)/ Duration of treatment (months)	58	44	10	9	3	4	2	2
Liczba złamań kości/ Number of fractures	2	6	3	4	1	1	0	0



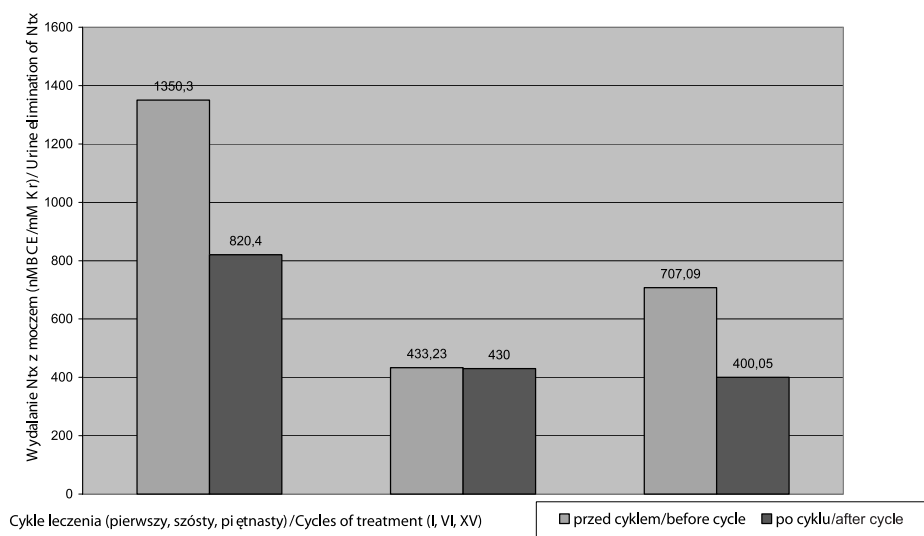
Ryc. 1. Przyrost masy ciała u chłopca K. K. w czasie terapii pamidronianem

Fig. 1. Increase in body mass in patient K. K (boy) during pamidronate treatment



Ryc. 2b. Stężenie osteokalcyny u pacjenta K. K. przed i po wybranych cyklach leczenia pamidronianem

Fig. 2b. Osteocalcin concentration in patient K. K. before and after selected cycles of pamidronate treatment



Ryc. 2a. Stężenie Ntx u pacjenta K. K. przed i po wybranych cyklach leczenia pamidronianem

Fig. 2a. Ntx concentration in patient K. K. before and after selected cycles of pamidronate treatment

DYSKUSJA

Rozpoznanie wrodzonej łamliwości kości w oddziale noworodkowym oparte jest przede wszystkim na objawach klinicznych: licznych złamaniach kości prowadzących do zaburzeń proporcji ciała, skróceniu kończyn i zniekształcenia ich osi oraz na badaniu radiologicznym [9,10]. Ważne są także dane z wywiadu uwzględniające rodzinną historię złamań i niebieskie zabarwienie twardówek. W piśmiennictwie zalecane jest wykonanie w kolejnych miesiącach życia badań genetycznych, histomorfometrycznych i densytometrycznych [3,6,9,10]. Prezentowani w niniejszym doniesieniu pacjenci mieli postawione rozpoznanie na podstawie badania przedmiotowego uzupełnionego zdjęciem rentgenowskim całego ciała.

Obraz kliniczny choroby jednak jest tak charakterystyczny, że włączenie leczenia wydaje się być konieczne od najwcześniejszych miesięcy życia [6,11,12]. Terapia jest objawowa i polega przede wszystkim na ortopedycznym zaopatrzeniu złamań. Od około 15 lat możliwe jest także leczenie farmakologiczne – bisfosfonianami [3,6,13]. Leki te działają antyresorpcyjnie poprzez zahamowanie szlaku przemiany mewalonianu w cholesterol w osteoklastach (inhibicja prenylacji małych GTP-az prowadzi do zaniku rąbka pofałdowanego i utraty aktywności resorpcyjnej), co prowadzi do ich apoptozy [5,14]. Wykazano także, że bisfosfoniany zawierające azot zwiększają syntezę kolagenu typu I i zwiększoną aktywność fosfatazy zasadowej w osteoblastach, a tym samym zwiększają przyrost tkanki kostnej [14].

Nie są jednak zarejestrowane do leczenia dzieci, dlatego konieczna jest zgoda rodziców i NFZ na far-

DISCUSSION

The diagnosis of osteogenesis imperfecta in the neonatal ward is predominantly based on clinical manifestations, such as: numerous bone fractures which distort the body proportions, shortened and deformed extremities, and radiographic evidence [9, 10]. It is also important to consider the family history of fractures and the presence of blue sclerae. The literature contains recommendations to perform genetic, histomorphometric and densitometric studies within the following few months [3,6,9,10]. The patients described in the present study were diagnosed on the basis of a physical examination accompanied by total body anteroposterior radiographs.

The clinical picture of the disease, however, is so characteristic that it appears necessary to introduce treatment as early as possible [6,11,12]. The treatment is symptomatic and consists predominantly in fracture immobilization. Pharmacotherapy with bisphosphonate has also been possible for the last 15 years [3,6,13]. This class of drugs demonstrates anti-resorptive activity, inhibiting the mevalonate-cholesterol pathway in the osteoclasts (inhibition of prenylation of small GTPases disrupts ruffle border formation and lead to the loss of resorptive activity), which leads to their apoptosis [5,14]. Furthermore, it has been revealed that nitrogenous bisphosphonates stimulate the synthesis of type I collagen and the activity of alkaline phosphatase in osteoblasts, thus intensifying osteogenesis [14].

Bisphosphonates have not, however, been approved for use in children. Therefore, it is necessary to obtain the consent of the parents and the National

makoterapię niestandardową. Wszystkie leczone przez nas dzieci posiadają w swojej dokumentacji zgody z NFZ – na każdy kolejny cykl leczenia. Stosowanie bisfosfonianów (postać parenteralna) w leczeniu wrodzonej łamliwości kości u dzieci rozpoczęto w Klinice w 2002 roku. Może wiązać się ono z objawami niepożądanymi takimi jak: wzrost temperatury ciała czy hipokalcemia [3]; u 3 spośród 8 naszych pacjentów stwierdzono wzrost temperatury ciała po zakończeniu pierwszego cyklu, co wymagało zastosowania leków przeciwgorączkowych. U 5/8 wystąpiła bezobjawowa hipokalcemia, opisywana także przez Glorieux [3]. Natomiast Astrom i współ. nie obserwowali objawów niepożądanych podczas leczenia pamidronianem [15]. W piśmiennictwie podkreśla się jednak, że nie jest znany odległy wpływ tej terapii na rosnące kości [4,6,13]. Przy długoletnim stosowaniu nie można wykluczyć zmniejszenia tempa przebudowy kostnej, w tym procesów tworzenia kości, co może prowadzić do dysharmonii pomiędzy nasadą i przynasadą kości, a tym samym wpływać na jej wzrost [6,13,16]. Ocena tempa wzrastania dzieci z wrodzoną łamliwością kości leczonych pamidronianem wskazuje na powolny przyrost masy i wysokości ciała, zarówno w badaniach własnych jak i innych autorów [3,6]. Jednakże nasi pacjenci z wrodzoną łamliwością kości typu III nie uzyskują wartości cech antropometrycznych powyżej 5 centyla.

Terapia objawowa stosowana u dzieci doprowadziła do zmniejszenia tempa przebudowy kostnej. Podobne spostrzeżenia są opisywane w literaturze [11,15,17]. Szczególnego podkreślenia wymaga także wzrost gęstości mineralnej kości wykazany u leczonych dzieci [6,9,13,15]. Efekt ten opisywany jest przede wszystkim u dzieci starszych [3,17,18]. Ponieważ nasi pacjenci zostali objęci leczeniem w pierwszym i drugim roku życia to zarówno ze względu na ich wiek i możliwości diagnostyczne badanie densytometryczne wykonano u nich dopiero jeden raz, co uniemożliwia ocenę przyrostu masy kostnej. Zaobserwowaliśmy jednak zmniejszenie dolegliwości bólowych i liczby złamań kości długich, zwiększenie aktywności ruchowej dzieci oraz poprawę jakości ich życia. Stosowana terapia nie zapobiega jednak całkowicie kolejnym złamaniom. Takie same efekty lecznicze osiągnęli także inni lekarze [3,11,12,18].

Wczesne włączenie leczenia może zapobiegać powstawaniu zniekształceń układu kostnego i narastaniu niepełnosprawności ruchowej dzieci [4,15,17]. W omawianej grupie pamidronian zastosowano już w okresie niemowlęcym (7/8 pacjentów). Zawsze jednak konieczna jest wielospecjalistyczna opieka: pediatryczna, ortopedyczna, rehabilitacyjna (w tym zaopatrzenie ortopedyczne) i socjalna [15,19,20]. Cy-

Health Fund before starting this non-standard pharmacotherapy. All patients enrolled in the present study received the consent of the National Health Fund for each consecutive treatment cycle. Parental bisphosphonates were first used in the treatment of children suffering from osteogenesis imperfecta in our Department in 2002. This therapy may produce adverse effects in the form of fever or hypocalcemia [3]; three out of eight patients involved in the study demonstrated elevated body temperature after the first treatment cycle, which required antipyretic treatment. A total of five out of the eight patients developed asymptomatic hypocalcemia, which was also described by Glorieux [3]. Astrom et al. did not observe any adverse effects in the course of pamidronate therapy [15]. The literature emphasizes, though, that the long-term effects of this therapy on developing bones are not known [4,6,13]. It cannot be ruled out that long-term treatment may slow down the rate of bone turnover, including osteogenesis, due to which disproportionate development of bone epiphyses and metaphyses may take place, which could influence bone growth [6,13,16]. Assessments of growth rate in the OI children treated with pamidronate reveal a slower rate of body mass and height increments, as confirmed by the results of this and other studies [3, 6]. Our patients suffering from OI type III, however, do not 'score' above the 5th centile as regards anthropometric indices.

Symptomatic bisphosphonate therapy in children with osteogenesis imperfecta reduced the rate of bone turnover, which is also confirmed in the literature [11,15,17]. It should be additionally emphasized that our study group demonstrated increased mineral bone density [6,9,13,15], an effect described primarily in older children [3,17,18]. As our patients were subjected to treatment in their first and second year of life, their age and diagnostic abilities enabled densitometry to be performed once only, which makes it impossible to evaluate any bone mass increases. We did see a decrease in bone pain and reduced incidence of long bone fractures as well as better mobility and generally improved quality of life. Unfortunately, bisphosphonate therapy did not completely eliminate the occurrence of further fractures. These therapeutic outcomes have also been recorded by other clinicians [3,11,12,18].

Early introduction of bisphosphonate treatment may prevent the development of skeletal deformities and the escalation of motor disability in OI children [4,15,17]. The study group was subjected to pamidronate treatment already in infancy (7/8 patients). It is always necessary to provide comprehensive medical care from a team of pediatricians, orthopedists,

kliczna podaż leku umożliwia konsolidację tej opieki i dostosowanie postępowania medycznego do aktualnych potrzeb pacjentów – są oni pod stałą kontrolą Kliniki Propedeutyki Pediatrii i Chorób Metabolicznych Kości i przyklinicznej poradni specjalistycznej.

WNIOSKI

Objawowe stosowanie bisfosfonianów w leczeniu wrodzonej łamliwości kości u dzieci łagodzi przebieg kliniczny tej choroby. Zmniejsza przede wszystkim dolegliwości bólowe, ale nie zapobiega całkowicie nowym złamaniom. Zwiększa aktywność ruchową dzieci i ich samodzielność, a tym samym poprawia komfort życia pacjentów i ich rodzin. Podaż leku jest bezpieczna

rehabilitation specialists (including prescriptions for orthopedic assistive devices) and social care [15,19, 20]. Cyclic administration of the drug enables the consolidation of these efforts and adjusting the treatment to the patients' current needs - they have been regularly followed-up at the Department of Propedeutics of Pediatrics and Metabolic Bone Diseases and the Department's outpatient clinic.

CONCLUSIONS

Symptomatic bisphosphonate therapy in children with osteogenesis imperfecta ameliorated the clinical course of the disease. The treatment primarily decreased bone pain but did not completely prevent the occurrence of new fractures. Pamidronate therapy had a positive impact on functional parameters such as independence in everyday activities and better mobility, owing to which the overall life quality of the patients and their families could be improved. The treatment was safe.

REFERENCES / REFERENCES

1. Sykes B, Ogilvie D, Wordsworth P et al. Consistent linkage of dominantly inherited osteogenesis imperfecta to the type I collagen loci: COL1A1 and COL1A2. *Am J Hum Genet* 1990; 46: 293-307
2. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1979; 16: 101-16
3. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H i wsp. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *NEJM* 1998; 14: 947-52
4. Rauch F, Glorieux FH. Treatment of children with osteogenesis imperfecta. *Curr Osteoporos Rep* 2006; 4: 159-64
5. Russell RG. Bisphosphonates: mode of action and pharmacology. *Pediatrics* 2007; supp 2: 150-62
6. Rauch F, Travers R, Plotkin H, Glorieux FH. The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest* 2002; 11: 1293-9
7. Malinowski A, Chlebna-Sokół D, redd. Dziecko łódzkie. Metody badań i normy rozwoju biologicznego. Łódź: Anka; 1998
8. A practical guide to bone densitometry in children. National Osteoporosis Society, 2004.
9. Carole J. Ocena niemowląt i małych dzieci z mnogimi złamaniami. *Pediatrica po dyplomie* 2007; 10: 13-7
10. Burnei G, Vlad C, Georgescu I, Gavrilu TS, Dan D. Osteogenesis imperfecta: diagnosis and treatment. *J Am Acad Orthop Surg* 2008; 16: 356-66.
11. Munns CF, Rauch F, Travers R, Glorieux FH. Effects of intravenous pamidronate treatment in infants with osteogenesis imperfecta: clinical and histomorphometric outcome. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1235-43.
12. Löwing K, Aström E, Oscarsson KA, Söderhäll S, Eliasson AC. Effect of intravenous pamidronate therapy on everyday activities in children with osteogenesis imperfecta. *Acta Paediatr* 2007; 96: 1180-3.
13. Glorieux FH. Experience with bisphosphonates in osteogenesis imperfecta. *Pediatrics* 2007; 119 (supl. 2): 163-5.
14. Kruk M, Lorenc RS. Mechanizmy działania leków stosowanych w osteoporozie. *Magazyn Medyczny, Osteoporoza I* 2005; 10: 7-16.
15. Aström E, Jorulf H, Söderhäll S. Intravenous pamidronate treatment of infants with severe osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child* 2007; 92: 332-8.
16. Rauch F, Cornibert S, Cheung M, Gloriux FH. Long bone changes after pamidronate discontinuation in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Bone* 2007; 40: 821-7.
17. Andiran N, Alikasifoglu A, Gonc N, Ozon A., Kandemir N., Yordam N. Cyclic pamidronate therapy in children with osteogenesis imperfecta; results of treatment and follow-up after discontinuation. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008; 21: 63-72.
18. Letocha AD, Cintas HL, Troendle JF et al. Controlled trial of pamidronate in children with types III and IV osteogenesis imperfecta confirms vertebral gains but not short-term functional improvement. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 977-86.
19. Forin V. Osteogenesis imperfecta. *Presse Med* 2007; 36: 1787-93.
20. Esposito P, Plotkin H. Surgical treatment of osteogenesis imperfecta: current concepts. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20: 52-7.

Liczba słów/Word count: 4127

Tabele/Tables: 5

Ryciny/Figures: 2

Piśmiennictwo/References: 20

Adres do korespondencji / Address for correspondence

dr n. med. Elżbieta Jakubowska-Pietkiewicz

Klinika Propedeutyki Pediatrii i Chorób Metabolicznych Kości

91-738 Łódź, ul. Sporna 36/50, Tel/fax: (0-42) 61-77-715, e-mail: propedeutyka@alef.am.lodz.pl

Otrzymano / Received

Zaakceptowano / Accepted

04.05.2008 r.

19.10.2008 r.