

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ – ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**Β΄ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ
ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΑΙΔΩΝ ΑΘΗΝΩΝ
«ΠΑΝΑΓΙΩΤΗ & ΑΓΛΑΪΑΣ ΚΥΡΙΑΚΟΥ»**

**ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ
ΣΤΟΝ ΟΣΤΙΚΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ
ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΑΤΕΛΗ ΟΣΤΕΟΓΕΝΕΣΗ**

**ΠΑΠΑΦΥΛΑΚΤΟΥ Θ. ΜΑΡΙΑ
ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΑΘΗΝΑ 2018**

Η ΑΡΧΙΚΗ ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΚΩΝΣΤΑΝΤΟΠΟΥΛΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ	Ομότιμος Καθηγητής
ΛΙΑΠΗ-ΑΔΑΜΙΔΟΥ ΓΕΩΡΓΙΑ	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια
ΠΑΠΑΕΥΑΓΓΕΛΟΥ ΒΑΣΙΛΙΚΗ	Καθηγήτρια

Ο Καθηγητής Παπαδημητρίου Αναστάσιος αντικαθιστά τον Ομότιμο Καθηγητή Κωνσταντόπουλο Ανδρέα.

Η Καθηγήτρια Κανακά-Gantenbein Χριστίνα αντικαθιστά την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Λιάπη-Αδαμίδου Γεωργία.

Η ΝΕΑ ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΠΑΠΑΕΥΑΓΓΕΛΟΥ ΒΑΣΙΛΙΚΗ	Καθηγήτρια (Επιβλέπουσα)
ΚΑΝΑΚΑ-GANTENBEIN ΧΡΙΣΤΙΝΑ	Καθηγήτρια
ΠΑΠΑΔΗΜΗΤΡΙΟΥ ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ	Καθηγητής

Η ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΠΑΠΑΕΥΑΓΓΕΛΟΥ ΒΑΣΙΛΙΚΗ	Καθηγήτρια (Επιβλέπουσα)
ΚΑΝΑΚΑ-GANTENBEIN ΧΡΙΣΤΙΝΑ	Καθηγήτρια
ΠΑΠΑΔΗΜΗΤΡΙΟΥ ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ	Καθηγητής
ΠΡΙΦΤΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ	Αναπληρωτής Καθηγητής
ΚΑΡΑΒΑΝΑΚΗ ΚΥΡΙΑΚΗ	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια
ΑΤΤΙΛΑΚΟΣ ΑΧΙΛΛΕΑΣ	Επίκουρος Καθηγητής
ΚΑΣΙΜΟΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ	Επίκουρος Καθηγητής

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ – ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΕΤΡΟΣ Π. ΣΦΗΚΑΚΗΣ

Στην οικογένειά μου

**Στους γονείς μου,
με ευγνωμοσύνη**

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Από τη θέση αυτή θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου και ιδιαιτέρως να ευχαριστήσω τη Διευθύντρια της Α' Παιδιατρικής Κλινικής του Νοσοκομείου Παίδων Αθηνών «Η Αγία Σοφία» κ. Κ. Προύντζου-Κασσιού για την ανάθεση της παρούσας μελέτης, την ενθάρρυνση και την εμπιστοσύνη της.

Ευχαριστώ θερμά τον Ομότιμο Καθηγητή κ. Α. Κωνσταντόπουλο για το ενδιαφέρον που επέδειξε στην εκπόνηση της μελέτης αυτής.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την Καθηγήτρια κ. Β. Παπαευαγγέλου, επιβλέπουσα αυτής της διατριβής, για την πολύπλευρη υποστήριξη της σε όλες τις φάσεις εξέλιξης αυτής της προσπάθειας.

Επίσης, ευχαριστώ την Καθηγήτρια κ. Χ. Κανακά-Gantenbein και τον Καθηγητή κ. Α. Παπαδημητρίου, μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, όπως και την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κ. Γ. Λιάπη-Αδαμίδου.

Ιδιαίτερα ευχαριστώ τον Επίκουρο Καθηγητή κ. Δ. Κασίμο, μέλος της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής, για τις υποδείξεις του.

Ακόμα, θα ήθελα να ευχαριστήσω την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κ. Κ. Καραβανάκη, τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Κ. Πρίφτη και τον Επίκουρο Καθηγητή κ. Α. Αττιλάκο για την αποδοχή της πρόσκλησης συμμετοχής τους στην επταμελή εξεταστική επιτροπή.

Ευχαριστώ, επίσης, όλους τους συναδέλφους της Α' Παιδιατρικής Κλινικής του Νοσοκομείου Παίδων Αθηνών «Η Αγία Σοφία», καθώς και το νοσηλευτικό και παραϊατρικό προσωπικό, για την άψογη συνεργασία τους.

Ευχαριστώ τον διευθυντή του Βιοχημικού Τμήματος του Νοσοκομείου Παίδων Αθηνών «Η Αγία Σοφία» κ. Ι. Παπασωτηρίου και ιδιαίτερα την κ. Κ. Μιχαλακάκου, βιοχημικό, για την υπεύθυνη και αξιόπιστη επεξεργασία των δειγμάτων.

Πολύτιμη ήταν η βοήθεια του φίλου και συναδέλφου Σ. Πολύζου, ενδοκρινολόγου, για τις υποδείξεις στη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων της διατριβής.

Τέλος, θερμά ευχαριστώ τους ασθενείς και τις οικογένειές τους.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή	18
2. Ορισμός ατελούς οστεογένεσης	19
3. Επιδημιολογία ατελούς οστεογένεσης	19
4. Ιστορική αναδρομή ατελούς οστεογένεσης	20
5. Ταξινόμηση ατελούς οστεογένεσης	22
6. Παθογένεση ατελούς οστεογένεσης	32
6.1. Ελλείμματα στη δομή και στη σύνθεση του κολλαγόνου	32
6.2. Ελλείμματα στην επεξεργασία του κολλαγόνου	35
6.3. Ελλείμματα στη μετα-μεταφραστική τροποποίηση και στην αναδίπλωση του κολλαγόνου	36
6.4. Ελλείμματα στην αναδίπλωση και στους διασταυρούμενους δεσμούς του κολλαγόνου	40
6.5. Ελλείμματα στην οστεοποίηση και στην επιμετάλλωση	43
6.6. Ελλείμματα στη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών	46
7. Τύποι ατελούς οστεογένεσης	48
7.1. Τύπος I	48
7.2. Τύπος II	49
7.3. Τύπος III	51
7.4. Τύπος IV	53
7.5. Τύπος V	54
7.6. Τύπος VI	55
7.7. Τύπος VII	56
7.8. Τύπος VIII	57
7.9. Τύπος IX	58
7.10. Τύπος X	58
7.11. Τύπος XI	58
7.12. Τύπος XII	59
7.13. Τύπος XIII	59
7.14. Τύπος XIV	60
7.15. Τύπος XV	60
7.16. Τύπος XVI	60
7.17. Τύπος XVII	61

8.	Εξωσκελετικές εκδηλώσεις ατελούς οστεογένεσης	61
8.1.	Κυανός σκληρός χιτώνας οφθαλμών	61
8.2.	Καρδιαγγειακές διαταραχές	62
8.3.	Αναπνευστικές διαταραχές	65
8.4.	Ακοολογικές διαταραχές	65
8.5.	Νευρολογικές διαταραχές	68
8.6.	Εκδηλώσεις από το δέρμα	73
8.7.	Ατελής οδοντινογένεση	73
9.	Σκελετικές εκδηλώσεις ατελούς οστεογένεσης	75
9.1.	Ανάπτυξη	75
9.2.	Βορμιανά οστάρια	79
9.3.	Μειωμένη οστική πυκνότητα	79
9.4.	Κατάγματα	81
9.5.	Σκολίωση	83
10.	Διάγνωση ατελούς οστεογένεσης	86
11.	Διαφορική διάγνωση ατελούς οστεογένεσης	90
11.1.	Προγεννητικά	90
11.1.1.	Υποφωσφατασία	90
11.1.2.	Θανατοφορική δυσπλασία	91
11.1.3.	Καμπτομελική δυσπλασία	92
11.1.4.	Αχονδρογένεση	92
11.2.	Βρεφική και παιδική ηλικία	93
11.2.1.	Σωματική κακοποίηση στην παιδική ηλικία	93
11.2.2.	Σύνδρομο Bruck	94
11.2.3.	Σύνδρομο οστεοπορωτικού ψευδογλοιώματος	95
11.2.4.	Σύνδρομο Cole-Carpenter	95
11.2.5.	Σύνδρομο Hajdu-Cheney	95
11.2.6.	Οστεοδυσπλαστική γηροδερμία	96
11.2.7.	Ιδιοπαθής νεανική οστεοπόρωση	96
12.	Θεραπεία ατελούς οστεογένεσης	96
12.1.	Διφωσφονικά	97
12.1.1.	Χημική δομή - δραστικότητα και μηχανισμός δράσης	97
12.1.2.	Φαρμακοκινητική	99
12.1.3.	Ανεπιθύμητες ενέργειες	99
12.1.4.	Επιδράσεις των διφωσφονικών σε παιδιά με ατελή οστεογένεση	101
12.1.4.1.	Επιδράσεις στην ανάπτυξη	102
12.1.4.2.	Επιδράσεις στη σπονδυλική στήλη	103

12.1.4.3. Επιδράσεις στα μακρά οστά	104
12.1.5. Διάρκεια χορήγησης	105
12.1.6. Διφωσφονικά και εγκυμοσύνη σε ατελή οστεογένεση	106
12.2. Άλλα φάρμακα	106
13. Οστικός μεταβολισμός	108
13.1. Οστική ανακατασκευή	108
13.2. Οστικός σχηματισμός	109
13.3. Οστική απορρόφηση	111
13.4. Το σύστημα RANKL-RANK-OPG στον οστικό μεταβολισμό	112
14. Δείκτες οστικού μεταβολισμού	114
14.1. Δείκτες οστικού σχηματισμού	114
14.1.1. Οστική αλκαλική φωσφατάση	114
14.1.2. Οστεοκαλσίνη	115
14.1.3. Αμινοτελικό και καρβοξυτελικό προπεπτίδιο του προκολλαγόνου τύπου I	115
14.2. Δείκτες οστικής απορρόφησης	116
14.2.1. Όξινη φωσφατάση ανθεκτική στο τρυγικό οξύ	116
14.2.2. Ασβέστιο ούρων	116
14.2.3. Υδροξυπρολίνη ούρων	117
14.2.4. Ελεύθερη πυριδινολίνη και δεοξυπυριδινολίνη ούρων	117
14.2.5. Αμινοτελικό τελοπεπτίδιο του κολλαγόνου τύπου I	118
14.2.6. Καρβοξυτελικό τελοπεπτίδιο του κολλαγόνου τύπου I	118

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Σκοπός	122
2. Ασθενείς και μέθοδοι	123
2.1. Ασθενείς	123
2.1.1. Πρωτόκολλο ενδοφλέβιας χορήγησης διφωσφονικών	123
2.2. Μέθοδοι	125
2.2.1. Σωματομετρικά χαρακτηριστικά	125
2.2.2. Κλινικά χαρακτηριστικά	125
2.2.3. Προσδιορισμός βιοχημικών παραμέτρων	126
2.2.4. Απεικονιστικός έλεγχος	127
2.2.5. Στατιστική ανάλυση	128
3. Αποτελέσματα	128
3.1. Χαρακτηριστικά των ασθενών	128

3.2.	Ανεπιθύμητες ενέργειες	131
3.3.	Κλινικές μεταβολές	131
3.4.	Απεικονιστικά ευρήματα	134
3.5.	Μεταβολές βιοχημικών παραμέτρων και δεικτών οστικού μεταβολισμού	137
3.6.	Συσχετίσεις	155
4.	Συζήτηση	159
5.	Συμπεράσματα	164
6.	Περίληψη	166
7.	Summary	168
8.	Κατάλογος Συντομογραφιών	170
9.	Βιβλιογραφία	174

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ατελής οστεογένεση (ΑΟ) είναι μία γενετικά ετερογενής σκελετική δυσπλασία, η οποία επηρεάζει περίπου μία στις 10,000-20,000 γεννήσεις (1,2).

Οι ασθενείς με ΑΟ εμφανίζουν ιδιαίτερα χαρακτηριστικά από τον σκελετό με ευρύ κλινικό φάσμα, όσο αφορά τη βαρύτητα της νόσου, που κυμαίνεται από χαμηλή οστική μάζα (ΑΟ τύπου I) ως προοδευτικές οστικές παραμορφώσεις με αυξημένη συχνότητα καταγμάτων (ΑΟ τύπου III και IV) και θάνατο κατά την περιγεννητική περίοδο (ΑΟ τύπου II) (3,4).

Επιπλέον, οι ασθενείς με ΑΟ μπορεί να παρουσιάζουν ατελή οδοντινογένεση, κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες, υπερελαστικότητα των αρθρώσεων, καθώς και εξωσκελετικές εκδηλώσεις, όπως κυανό σκληρό χιτώνα οφθαλμών, διαταραχές της ακοής και πρωτογενείς και δευτερογενείς διαταραχές από τους πνεύμονες (2-4).

Παρόλο που η ΑΟ αναγνωρίστηκε ως ξεχωριστή νοσολογική οντότητα εδώ και περισσότερο από έναν αιώνα, το επιστημονικό και ερευνητικό ενδιαφέρον στη νόσο αυξήθηκε σημαντικά μόλις, την προηγούμενη δεκαετία. Πρόσφατες μελέτες στην παθοφυσιολογία και στη γενετική της ΑΟ και των διαταραχών που σχετίζονται με την ΑΟ παρέχουν εξαιρετικές πληροφορίες (2,5-7). Η πλειονότητα των περιπτώσεων με ΑΟ οφείλονται σε μεταλλαγές στα γονίδια που κωδικοποιούν το κολλαγόνο τύπου I (COL1A1 και COL1A2) και κληρονομούνται με τον αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα (3). Περίπου 10% των περιπτώσεων ΑΟ οφείλονται σε μεταλλαγές στα γονίδια, τα οποία ρυθμίζουν τη μετα-μεταφραστική τροποποίηση, έκκριση και επεξεργασία του κολλαγόνου τύπου I, όπως επίσης και σε αυτές που διαμορφώνουν τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών και την οστική επιμετάλλωση και κληρονομούνται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα (2).

Τα διφωσφονικά, τα οποία είναι φάρμακα με αντικαταβολική δράση, δρουν στον μεταβολικό κύκλο των οστών και χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ΑΟ. Τα διφωσφονικά αυξάνουν την οστική πυκνότητα και μειώνουν τον κίνδυνο για κάταγμα σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΑΟ, είναι ωστόσο λιγότερο αποτελεσματικά σε ενήλικες με ΑΟ (8).

Η κατανόηση των βιοχημικών και μοριακών μηχανισμών στην παθογένεση της ΑΟ και των νόσων που σχετίζονται με αυτή, θα μπορούσε να συμβάλλει στην ανακάλυψη νέων φαρμάκων με στοχευμένη θεραπεία στο μηχανισμό παθογένεσης της ΑΟ.

2. ΟΡΙΣΜΟΣ ΑΤΕΛΟΥΣ ΟΣΤΕΟΓΕΝΕΣΗΣ

Η ατελής οστεογένεση (ΑΟ) - osteogenesis imperfecta - αφορά μία φαινοτυπικά και μοριακά ετερογενή ομάδα σπάνιων κληρονομικών παθήσεων του συνδετικού ιστού με παρόμοιες σκελετικές ανωμαλίες, η οποία προκαλεί ευθραυστότητα των οστών και παραμορφώσεις, οδηγώντας σε διαταραχή της ανάπτυξης (2).

Η ευθραυστότητα των οστών οδήγησε στην υιοθέτηση του ονόματος της ΑΟ ως «νόσος εύθραυστων οστών» (9).

3. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΑΤΕΛΟΥΣ ΟΣΤΕΟΓΕΝΕΣΗΣ

Η ΑΟ απαντάται σε συχνότητα μεταξύ ένα στα 10,000 και ένα στα 20,000 άτομα (1,2). Ο επιπολασμός όλων των τύπων της ΑΟ, τόσο αυτών που οφείλονται σε μεταλλαγές στα γονίδια που κωδικοποιούν τον τύπο I κολλαγόνου και κληρονομούνται με τον αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα (3), όσο και αυτών που κληρονομούνται με τον υπολειπόμενο χαρακτήρα (2), υπολογίζεται περίπου σε έξι ως επτά ανά 100,000 άτομα (10).

Οι δημογραφικές μελέτες για την ΑΟ συνήθως βασίζονται στην καταγραφή των γεννήσεων, αν και η διάγνωση στις ήπιες μορφές της νόσου μπορεί να τεθεί αργότερα στη ζωή. Άγνωστο παραμένει το ποσοστό των πολύ ήπιων περιπτώσεων της ΑΟ (11).

Οι μη παραμορφωτικές μορφές της νόσου έχουν επιπολασμό τρία ως τέσσερα ανά 100,000 άτομα (4). Οι μορφές της ΑΟ με προοδευτικές οστικές παραμορφώσεις (ΑΟ τύπου III και IV) και περιγεννητική θνησιμότητα (ΑΟ τύπου II) υπολογίστηκε, ότι επηρεάζουν μία ως δύο ανά 100,000 γεννήσεις (4). Η τελευταία μορφή της ΑΟ συχνά δεν υπολογίζεται στα στοιχεία για τον επιπολασμό, λόγω της πρόωρης θνησιμότητας. Η διενέργεια εμβρυικού υπερηχογραφήματος τη 18^η εβδομάδα κύησης και η αναγνώριση της νόσου, έχει ως αποτέλεσμα την επιλογή διακοπής της κύησης και τη μειωμένη συχνότητα γεννήσεων στις αναπτυγμένες χώρες (4,10).

Πρόσφατα στη Σουηδία υπολογίστηκε ο επιπολασμός της ΑΟ. Οι Lindahl και συν. (11) κατέγραψαν 164 οικογένειες με ΑΟ (223 άτομα). Τα παιδιά σε αυτή τη μελέτη υπολογίστηκε ότι αντιπροσωπεύουν ποσοστό μεγαλύτερο από το 95% του συνολικού παιδιατρικού πληθυσμού με ΑΟ. Ο επιπολασμός της ΑΟ για τους τύπους I, III και IV ήταν 5.16, 0.89, και 1.35/100,000 άτομα, αντίστοιχα. Η συνολική συχνότητα ανέρχεται σε 7.40/100,000, η οποία

αντιστοιχεί σε ένα στα 13,500 άτομα, που είναι υψηλότερη από προηγούμενες μελέτες (12,13). Η κατανομή ήταν 70% για τον τύπο I, 12% για το τύπο III και 18% για τον τύπο IV. Περιγράφηκε επίσης, για πρώτη φορά η γενετική επιδημιολογία σε ποσοστό μεγαλύτερο από το 95% του πληθυσμού με ΑΟ (11). Σε μία εθνική μελέτη στη Φινλανδία το 2000 καταγράφηκαν 254 ασθενείς με ΑΟ που αντιστοιχεί σε συχνότητα 4.9/100,000 άτομα (14).

4. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΑΤΕΛΟΥΣ ΟΣΤΕΟΓΕΝΕΣΗΣ

Η επιβεβαιωμένη ιστορία της ΑΟ άρχισε πριν από τρεις χιλιάδες έτη. Η νόσος αναγνωρίστηκε σε Αιγυπτιακή μούμια ενός βρέφους, η προέλευση της οποίας χρονολογείται γύρω στο 1000 π.Χ. (15). Αρχικά, υπήρχε η σκέψη ότι το μερικώς ανακατασκευασμένο κρανίο της μούμιας πρόκειται για τα απομεινάρια ενός πιθήκου. Η περαιτέρω διερεύνηση από τους παλαιοπαθολογοανατόμους αποκάλυψε, ότι τα ευρήματα αυτά ήταν συμβατά με τα απομεινάρια βρέφους που είχε ΑΟ (16). Οι μελέτες επίσης στην οδοντοφυΐα αποκάλυψαν, ότι υπήρχε παραμόρφωση συμβατή με ατελή οδοντινογένεση και αραιά οστά (15). Η μούμια βρίσκεται σήμερα στο Βρετανικό Μουσείο, στο Λονδίνο.

Το 1981, ο Dr. Ulrich H. Weil (17) σε ένα άρθρο σχετικά με το ιστορικό υπόστρωμα της ΑΟ, αναφέρει ότι «σύμφωνα με τον ιστορικό Seedorf (1949), η πρώτη περίπτωση ΑΟ αφορούσε έναν μυθικό Δανό Πρίγκιπα που έζησε τον 9^ο αιώνα, τον Ivar Benlos (χωρίς οστά, χωρίς πόδια), που έπρεπε να μεταφέρεται στη μάχη πάνω σε μια ασπίδα, αφού δεν ήταν σε θέση να περπατήσει στα μαλακά του πόδια».

Η ΑΟ αναγνωρίστηκε ως νοσολογική οντότητα από τον 17^ο αιώνα, με τον όρο «συγγενής οστεομαλακία». Η πρώτη επιστημονική περιγραφή της ΑΟ έγινε από τον Σουηδό Στρατιωτικό Χειρουργό Olaus Jakob Ekman το 1788, ο οποίος στη διατριβή του με θέμα «Συγγενής Οστεομαλακία» περιέγραψε μία οικογένεια τρίτης γενεάς με κληρονομική νόσο εύθραυστων οστών (18,19). Περισσότερο από 100 έτη παρατήρησης και έρευνας έδειξαν, ότι οι όροι «ιδιοπαθής οστεοψαθύρωση» και «ατελής οστεογένεση» αναφέρονται στην ίδια νόσο (17).

Η νόσος επίσης αναφέρθηκε με διάφορα άλλα ονόματα, όπως νόσος Vrolik, νόσος Lobstein και σύνδρομο Van der Hoeve (20). Ο όρος «ατελής οστεογένεση» χρησιμοποιήθηκε στην ιατρική βιβλιογραφία στα τέλη του 19^{ου} αιώνα από τον Δανό Καθηγητή Willem Vrolik (1801-1863) (21,22) και

ήταν ένας από τους πρώτους ερευνητές που διαπίστωσε ότι η ΑΟ μπορεί να οφείλεται σε ενδογενή διαταραχή (19).

Στην αρχή του 20^{ου} αιώνα, το 1906 ο E. Looser διαίρεσε τη διαταραχή σε δύο μορφές: (i) συγγενή («congenita» - νόσος Vrolik), σοβαρού βαθμού και συχνά θανατηφόρο μορφή ΑΟ, η οποία χαρακτηρίζεται από πολλαπλά κατάγματα ενδομητρίως, και (ii) όψιμη («tarda» - νόσος Lobstein), λιγότερο σοβαρού βαθμού μορφή ΑΟ, η οποία μπορεί να είναι εμφανής σε νεαρή ηλικία. Η τελευταία μορφή ΑΟ υποδιαιρέθηκε σε βαριά («gravis») και ήπια («levis») μορφή (23). Αυτή η κατάταξη δεν ισχύει πλέον, γιατί δεν συμπεριλαμβάνει την κλινική ποικιλομορφία της διαταραχής.

Έγινε επίσης, μια προσπάθεια ταξινόμησης της ΑΟ σύμφωνα με τα ακτινολογικά χαρακτηριστικά, από τα οποία όμως ορισμένα δεν εμφανίζονται μέχρι την ηλικία των 10 ετών (24).

Η ΑΟ ταξινομήθηκε ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου (25,26). Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη ταξινόμηση, προτάθηκε αρχικά από τον Sillence το 1979, ο οποίος κατατάσσει τους ασθενείς με ΑΟ σε τέσσερις τύπους (I - IV) (4,27). Αργότερα, αναγνωρίστηκαν περισσότεροι τύποι ΑΟ. Μερικές από τις μορφές της νόσου που κληρονομούνται προστέθηκαν ως τύποι V, VI και VII (27-30), ενώ άλλες μορφές με ευθραυστότητα των οστών, αναφέρθηκαν ως σύνδρομο Cole-Carpenter (31), σύνδρομο Bruck (32) και άλλες περιγράφηκαν με βάση τα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου, όπως ΑΟ με συμπαγείς περιοχές στα οστά (33), ΑΟ με οπτική ατροφία, αμφιβληστροειδοπάθεια και σοβαρή ψυχοκινητική καθυστέρηση (34), ΑΟ με μικροκεφαλία και καταρράκτη (35), καθώς και σύνδρομο οστεοπορωτικού ψευδογλοιώματος (36).

Παρά το γεγονός, ότι η ΑΟ είναι γνωστή εδώ και περισσότερα από 200 έτη, δεν υπήρχε ομοφωνία σχετικά με τον ορισμό της νόσου. Στο παρελθόν υπήρξε η τάση να ορίζεται η ΑΟ ως «τύπος I κολλαγονοπάθειας» (28), λόγω του παθολογικού κολλαγόνου τύπου I στην ηλεκτροφόρηση και της ανακάλυψης μεταλλαγών στα γονίδια COL1A1 και COL1A2 που κωδικοποιούν το κολλαγόνο τύπου I σε όλους τους ασθενείς με ΑΟ (37). Δεδομένου ότι οι ασθενείς με ΑΟ δεν έχουν όλοι μεταλλαγές στα γονίδια COL1A1 και COL1A2 (38), αυτός ο ορισμός της ΑΟ δεν έγινε καθολικά αποδεκτός.

Ο Plotkin το 2004 (39) πρότεινε τα σύνδρομα με εύθραυστα οστά να διαιρούνται σε ΑΟ, όταν οφείλεται σε μεταλλαγές στα γονίδια του κολλαγόνου τύπου I και σε σύνδρομα που μοιάζουν με ΑΟ («syndromes resembling

osteogenesis imperfecta - SROI»), όταν οφείλονται σε μεταλλάξεις διαφορετικές από τις μεταλλάξεις στα γονίδια του κολλαγόνου τύπου I, είτε αυτές έχουν ταυτοποιηθεί, είτε όχι.

Το 2010, οι Van Dijk και συν. (40) με βάση τη γνώση των μέχρι τότε ταυτοποιημένων γενετικών αιτιών της ΑΟ, οι οποίες επηρεάζουν τη βιοσύνθεση του κολλαγόνου τύπου I, πρότειναν ως ορισμό της ΑΟ «μια ετερογενή ομάδα παθήσεων που χαρακτηρίζεται από ευαισθησία σε κατάγματα οστών ποικίλης βαρύτητας και πιθανής ή αποδεδειγμένης μεταλλάξης στη βιοσύνθεση του κολλαγόνου τύπου I». Αναγνωρίζοντας, ωστόσο, το γεγονός, ότι οι γενετικές αιτίες ΑΟ τύπου V και VI δεν ήταν γνωστό αν επηρεάζουν τη βιοσύνθεση του κολλαγόνου τύπου I.

Την τελευταία δεκαετία ανακαλύφθηκαν νέα γονίδια που σχετίζονται με ΑΟ πυροδοτώντας ανανεωμένο ενδιαφέρον για την ΑΟ (41).

5. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΑΤΕΛΟΥΣ ΟΣΤΕΟΓΕΝΕΣΗΣ

Από την πρώτη επιστημονική περιγραφή της ΑΟ το 1788 (18,19) η ονοματολογία και η ταξινόμηση της ΑΟ εξελίχθηκε σημαντικά.

Η τρέχουσα νοσολογία και ταξινόμηση έγινε με βάση τη δημοσίευση των Sillence και συν. (4) το 1979 με τίτλο «Γενετική Ετερογένεια στην Ατελή Οστεογένεση» («Genetic Heterogeneity in Osteogenesis Imperfecta») (42). Στην επιδημιολογική και γενετική αυτή μελέτη, μελετήθηκαν 180 ασθενείς με ΑΟ. Οι ασθενείς με ΑΟ ταξινομήθηκαν σε τέσσερα σύνδρομα με βάση τα κύρια κλινικά χαρακτηριστικά και τον τρόπο της κληρονομικότητας, όπως (i) ΑΟ που κληρονομείται με τον επικρατή χαρακτήρα με κυανό σκληρό χιτώνα οφθαλμών, (ii) ΑΟ που καταλήγει σε θάνατο κατά την περιγεννητική περίοδο, με ακτινολογικά ευρήματα τα κοντά μηριαία οστά και τα οζίδια στις πλευρές, (iii) ΑΟ με προοδευτική παραμόρφωση οστών και (iv) ΑΟ που κληρονομείται με τον επικρατή χαρακτήρα με φυσιολογικό σκληρό χιτώνα οφθαλμών. Σημειώνεται, ότι στο χειρόγραφο άρθρο δεν δόθηκαν αριθμοί στα παραπάνω σύνδρομα. Οι αριθμοί I - IV των τύπων της ΑΟ προτάθηκαν σε έναν πίνακα μετά από μια συνάντηση με τον Dr. Victor A. McKusick, ο οποίος ήθελε να εισάγει αυτά τα σύνδρομα στη μηχανογραφημένη βάση δεδομένων της Μεντελικής Κληρονομικότητας στον Άνθρωπο (Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM). Ως εκ τούτου, οι αρχικοί τύποι I - IV της ΑΟ αντιστοιχούν στη σειρά εμφάνισης των συνδρόμων της ΑΟ στο χειρόγραφο άρθρο. Ο

τύπος II ΑΟ στη συνέχεια υποδιαιρέθηκε σε τύπο II-A, B και C με βάση τα ακτινολογικά ευρήματα (38).

Οι τέσσερις τύποι της ΑΟ εμφανίζουν διαφορετικό τρόπο κληρονομικότητας. Οι τύποι I και IV κληρονομούνται με αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα και τουλάχιστον ορισμένες οικογένειες με τύπο II και III ΑΟ κληρονομούνται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα, ένδειξη γενετικής ετερογένειας στην ΑΟ.

Το 1983, περιγράφηκε η πρώτη γενετική αιτία ΑΟ, μια εσωτερική διαγραφή σε ένα γονίδιο του κολλαγόνου (COL1A1), σε ένα ασθενή με ΑΟ τύπου II (43). Τα επόμενα έτη, ανιχνεύθηκαν σε όλους τους τύπους ΑΟ μεταλλαγές στα γονίδια COL1A1 και COL1A2 που κωδικοποιούν τις α1 και α2 αλυσίδες του κολλαγόνου τύπου I, αντίστοιχα. Έτσι, η υπόθεση της γενετικής ετερογένειας της ΑΟ εγκαταλείφθηκε υπέρ της ετερογένειας των αλληλομόρφων γονιδίων. Διατυπώθηκε, ότι το είδος και η θέση της μεταλλαγής (γονότυπος) επηρεάζουν τον φαινότυπο, όπως προτάθηκε στο παρελθόν (44,45). Ωστόσο, σε ορισμένες οικογένειες δεν ανιχνεύθηκε γενετικό ελάττωμα στα γονίδια COL1A1 και COL1A2 (46).

Το 2004, η επέκταση της ταξινόμησης κατά Silencence δημοσιεύτηκε από τους Glorieux και Rauch (3) με την προσθήκη των τύπων V - VII της ΑΟ με άγνωστο γενετικό ελάττωμα και πιθανή κληρονομικότητα με τον αυτοσωμικό επικρατή (τύπος V) και αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα (τύποι VI και VII). Η προσθήκη του τύπου V βασίστηκε σε ξεχωριστά κλινικά, ακτινολογικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά σε ασθενείς με αρχική διάγνωση ΑΟ τύπου IV και απουσία μεταλλαγών στα γονίδια COL1A1 και COL1A2 (28). Η ΑΟ τύπου VI προστέθηκε στην αρχική ταξινόμηση, λόγω σαφών ιστολογικών χαρακτηριστικών, σε ασθενείς με αρχική διάγνωση ΑΟ τύπου IV και απουσία μεταλλαγών στα γονίδια COL1A1 και COL1A2, αλλά χωρίς διαταραχές στην ηλεκτροφόρηση κολλαγόνου τύπου I (29). Ο αρχικός λόγος για ξεχωριστό τύπο VII ήταν η εμφάνιση μέτριας βαρύτητας παραμορφωτική μορφή ΑΟ, με αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονομικότητα, σε δύο γενεές από τρεις αλληλένδετες οικογένειες σε μία μεμονωμένη κοινότητα στον Καναδά (30,47).

Το 2006 περιγράφηκε η πρώτη αιτία ΑΟ τύπου II με αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονομικότητα, δηλαδή με μεταλλαγές στο γονίδιο CRTAP (48). Οι Morello και συν. (49) περιέγραψαν μεταλλαγή στο γονίδιο CRTAP με μερική απώλεια της λειτουργίας του προκαλώντας τον τύπο VII. Οι Barnes και συν. (48) περιέγραψαν μεταλλαγή στο γονίδιο CRTAP με πλήρη

απώλεια της λειτουργίας του προκαλώντας ΑΟ τύπου II - III. Προφανώς, ο τύπος της μεταλλαγής στο γονίδιο CRTAP μπορεί να επηρεάσει τη βαρύτητα της ΑΟ.

Το 2007, οι Cabral και συν. (50) περιέγραψαν τη μεταλλαγή στο γονίδιο LEPRE/ P3H1, η οποία προκαλεί μορφή ΑΟ που καταλήγει σε θάνατο και σοβαρής βαρύτητας μορφή ΑΟ. Κληρονομείται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και αποτελεί τον τύπο VIII.

Μέχρι στιγμής έχουν περιγραφεί συνολικά 17 γενετικές αιτίες ΑΟ (41), με τις μεταλλαγές στα γονίδια COL1A1 και COL1A2 να ανευρίσκονται σε ποσοστό περίπου 90% σε πληθυσμούς Ευρωπαϊκής καταγωγής (51).

Αναθεωρήσεις στην ονοματολογία και στην ταξινόμηση έγιναν λόγω αύξησης του αριθμού των τύπων της ΑΟ που έφτασε μέχρι τον τύπο XVII (2) με την ανακάλυψη νέων γενετικών ελαττωμάτων. Οι τύποι I - IV ορίστηκαν με βάση τα ειδικά κλινικά και ακτινολογικά χαρακτηριστικά της νόσου, ενώ οι νεότεροι τύποι (εκτός από τον τύπο V) ορίστηκαν με βάση το γενετικό υπόστρωμα της νόσου (40). Ωστόσο, η προσθήκη των τύπων της ΑΟ με βάση το γενετικό υπόστρωμα στην αρχική κατάταξη είναι αμφιλεγόμενη (52). Για παράδειγμα, ο τύπος II περιλαμβάνει μεταλλαγές στα γονίδια COL1A1 ή COL1A2, οι οποίες έχουν ως αποτέλεσμα τα άτομα να καταλήγουν σε θάνατο κατά την περιγεννητική περίοδο και ορισμένες μεταλλαγές στα γονίδια CRTAP, LEPRE1, PPIB, SERPINH1 και SP7 (53). Στον ίδιο τύπο, τα άτομα παρουσιάζουν κληρονομικότητα με τον υπολειπόμενο ή τον επικρατή χαρακτήρα, γεγονός που προκαλεί σύγχυση στη γενετική συμβουλευτική και δυσκολεύει την έρευνα για τον παθογενετικό μηχανισμό της νόσου και την απάντηση στη θεραπεία.

Σε μια γενετική ταξινόμηση, οι τύποι κατάταξης της ΑΟ κατά Sillence χρησιμοποιούνται μόνο για μεταλλαγές στα γονίδια COL1A1 και COL1A2 που κωδικοποιούν το κολλαγόνο τύπου I και η αρίθμηση συνεχίζεται για κάθε νέα ανακάλυψη γονιδίου (54). Αυτή η ταξινόμηση είναι καλύτερη για την ερευνητική και την κλινική διαχείριση από αυτήν της κλινικής ταξινόμησης. Ωστόσο, μια γενετική ταξινόμηση έχει το μειονέκτημα μιας εξελισσόμενης λίστας κατάταξης, γεγονός που καθιστά δύσκολο για τους γενετιστές και τους γονείς να χρησιμοποιούν περισσότερους από δώδεκα τύπους (2).

Το 2015 η «Νοσολογία και Ταξινόμηση των Γενετικών Σκελετικών Νοσημάτων» χρησιμοποιεί την κατάταξη της ΑΟ με βάση τον φαινότυπο (τύποι I - V), αναφέροντας τα γονίδια που σχετίζονται με τη νόσο (πίνακας 1) (42). Οι μεταλλαγές στα γονίδια που σχετίζονται με ΑΟ

οδηγούν συνήθως σε μορφές ΑΟ που κληρονομούνται με τον υπολειπόμενο χαρακτήρα (2), αλλά σε δύο γονίδια (IFITM5, P4HB) (55,56) σχετίζονται με μορφές ΑΟ που κληρονομούνται με τον επικρατή χαρακτήρα και σε ένα γονίδιο (PLS3) (57) μπορεί να οδηγήσει σε φυλοσύνδετη Χ μορφή ΑΟ. Αυτές οι νέες γενετικές ανακαλύψεις δημιουργούν ερωτήματα σε ότι αφορά στα γονίδια που θεωρούνται ότι σχετίζονται με ΑΟ, καθώς και για τον ορισμό της ΑΟ. Σε αντίθεση με κάποιες άλλες συγγενείς διαμαρτίες, δεν υπάρχουν συγκεκριμένα κλινικά κριτήρια για τον ορισμό της ΑΟ. Τα κατάγματα αποτελούν το τυπικό χαρακτηριστικό γνώρισμα της νόσου, αλλά μπορεί να υπάρχουν και σε άλλες γενετικές ή μη καταστάσεις (58,59). Οι περισσότεροι συγγραφείς φαίνεται να συμφωνούν, ότι στις περιπτώσεις ατόμων όπου η ευθραυστότητα των οστών οδηγεί σε παραμορφώσεις των οστών, θα πρέπει να τεθεί η διάγνωση της ΑΟ, εκτός αν υπάρχουν εμφανή σημεία άλλης γενετικής διαταραχής (2,5,6).

Αντίθετα, η ταξινόμηση της ευθραυστότητας των οστών χωρίς παραμορφώσεις δεν είναι σαφής, εκτός αν υπάρχουν τυπικά εξωσκελετικά χαρακτηριστικά της ΑΟ, όπως κυανός ή γκρι σκληρός χιτώνας οφθαλμών ή ατελής οδοντινογένεση, οδηγώντας στη διάγνωση ΑΟ τύπου Ι. Ωστόσο, τα τυπικά εξωσκελετικά χαρακτηριστικά της ΑΟ μπορεί να απουσιάζουν ακόμη κι όταν η ευθραυστότητα των οστών προκαλείται από μεταλλαγή στα γονίδια COL1A1 ή COL1A2 (60). Όταν ο συνδυασμός της ευθραυστότητας των οστών, ο λευκός σκληρός χιτώνας οφθαλμών και τα λευκά δόντια προκαλείται από μεταλλαγές σε γονίδια διαφορετικά από τα COL1A1 ή COL1A2, όπως μεταλλαγές στα γονίδια WNT1, LRP5 ή PLS3, χρησιμοποιήθηκαν όροι όπως «νεανική οστεοπόρωση» ή «πρώιμη οστεοπόρωση» (5,6), ακόμα κι αν μεταλλαγές στο γονίδιο PLS3 ταξινομήθηκαν μεταξύ των αιτιών της ΑΟ (61).

Πίνακας 1. Γονίδια που σχετίζονται με ατελή οστεογένεση.

ΓΟΝΙΔΙΑ	ΠΡΩΤΕΪΝΗ	ΟΝΟΜΑ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ	ΚΛΙΝΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ ΑΟ	ΜΕΤΑΛΛΑΓΗ	ΣΧΟΛΙΟ
COL1A1	COL1A1	Collagen type I alpha 1 chain	I, II, III, IV	848	
COL1A2	COL1A2	Collagen type I alpha 2 chain	I, II, III, IV	510	
ΜΕΤΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΗΝ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΚΟΛΛΑΓΟΝΟΥ ΤΥΠΟΥ I					
CRTAP	CRTAP	Cartilage-associated protein	III, IV	24	
P3H1	PEH1	Prolyl-3-hydroxylase 1	III	49	
PPIB	CypB	Cyclophyllin B	III	10	
FKBP10	FKBP65	FK506 binding protein, 65 kDa	III, IV	25	
SERPINH1	HSP47	Heat-shock protein 47	III, IV	2	
PLOD2	LH2	Lysyl hydroxylase 2	III, IV	12	
TMEM38B	TMEM38B	Transmembrane protein 38B	IV	3	
BMP1	BMP1	Bone morphogenetic protein 1	I, III, IV	11	
SEC24D	SEC24D	SEC24D	III, IV	3	
SPARC	SPARC	Secreted protein, acidic, cysteine-rich	IV	2	
P4HB	PDI	Protein disulfide isomerase	III	1	Σύνδρομο Cole-Carpenter
ΜΕΤΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΗ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ ΟΣΤΕΟΒΛΑΣΤΩΝ					
SP7	SP7	Osterix, transcription factor Sp7	III	1	
WNT1	WNT1	WNT1	IV	18	
ΆΛΛΑ ΓΟΝΙΔΙΑ ΟΣΤΕΟΒΛΑΣΤΩΝ, ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΑΔΙΕΥΚΡΙΝΙΣΤΗ					
SERPINF1	PEDF	Pigment-epithelium derived factor	III, IV	21	Ιστολογική οστού: ΑΟ τύπου VI
IFITM5	BRIL	Bone-restricted Ifitm-like	V	2	
CREB3L1	OASIS	Old astrocyte specifically induced substance	II	1	

(Συνέχεια)

ΜΕΤΑΛΛΑΓΕΣ ΣΕ ΓΟΝΙΔΙΑ ΜΕ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟ ΟΜΟΙΟ ΜΕ ΑΟ

WNT1	WNT1	WNT1	18	Επικρατής: νεανική οστεοπόρωση
PLS3	Plastin-3	Plastin-3	7	Χ-φυλοσύνδετη οστεοπόρωση
LRP5	LRP5	LDL receptor related protein 5	50	Υπολειπόμενη: σύνδρομο οστεοπορωτικού ψευδογλοιώματος Επικρατής: νεανική οστεοπόρωση

Για την εύχρηστη συνεκτίμηση των κλινικών και των γενετικών πληροφοριών από τους κλινικούς ιατρούς και τους ασθενείς και τη δημιουργία δομής για μελλοντική ανάπτυξη, οι Forlino και Marini (2) πρότειναν την ομαδοποίηση των τύπων της ΑΟ με βάση τη λειτουργία των πρωτεϊνών στις ενδοκυττάριας ή εξωκυττάριας μεταβολικές οδούς του κολλαγόνου. Η ταξινόμηση αυτή εξακολουθεί να επιτρέπει τη διατήρηση της αρίθμησης των τύπων της ΑΟ με βάση το γενετικό ελάττωμα (πίνακας 2) (2). Μία παρόμοια ομαδοποίηση του συνδρόμου Ehlers-Danlos, με βάση τον παθογενετικό μηχανισμό, αποδείχτηκε επιτυχής, τόσο για τους κλινικούς ιατρούς, όσο και για τις οικογένειες των ασθενών (62). Τα γονίδια, τα προϊόντα των οποίων λειτουργούν στην ίδια μεταβολική οδό και πιθανόν να έχουν κοινούς μηχανισμούς, ταξινομούνται σε πέντε λειτουργικές ομάδες: ομάδα Α, πρωτογενή ελλείμματα στη σύνθεση, στη δομή ή στην επεξεργασία του κολλαγόνου (COL1A1, COL1A2 και BMP1), ομάδα Β, ελλείμματα στη μεταμεταφραστική τροποποίηση του κολλαγόνου (CRTAP, LEPRE1, PPIB και TMEM38B), ομάδα Γ, ελλείμματα στην αναδίπλωση και στους διασταυρούμενους δεσμούς του κολλαγόνου (SERPINH1, FKBP10 και PLOD2), ομάδα Δ, ελλείμματα στην οστεοποίηση ή στην επιμετάλλωση (IFITM5 και SERPINF1) και ομάδα Ε, ελλείμματα στη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών με ανεπάρκεια κολλαγόνου (WNT1, CREB3L1 και SP7). Παράλληλα, η κλίμακα αξιολόγησης της κλινικής βαρύτητας για φυσική αποκατάσταση που προτάθηκε από τους Aglan και συν. (63) θα μπορούσε να συμπληρώσει τη γενετική ταξινόμηση της ΑΟ με βάση τον παθογενετικό μηχανισμό (2).

Η ταξινόμηση είναι ένας τομέας που στο μέλλον ενδέχεται να διαφοροποιηθεί.

Πίνακας 2. Γενετική ταξινόμηση ατελούς οστεογένεσης με βάση τον παθογενετικό μηχανισμό.

Τύπος κληρονομικότητας	OMIM	Γενετικός τύπος	Γονίδιο	Τύπος κατά Sillence	Πρωτεΐνη	Θέση διεργασίας	Παραμόρφωση οστών
Πρωτογενή ελλείμματα στη σύνθεση, στη δομή ή στην επεξεργασία του κολλαγόνου (ομάδα Α)							
Αυτοσωμικός επικρατής	166200	17q21.33	COL1A1	I	Κολλαγόνο τύπου I, α1	Εξωκυττάρια ουσία	Σπάνια ως πολύ σοβαρή
Αυτοσωμικός επικρατής	166210	17q21.33	COL1A1	II	Κολλαγόνο τύπου I, α1	Εξωκυττάρια ουσία	Σπάνια ως πολύ σοβαρή
Αυτοσωμικός επικρατής	259420	17q21.33	COL1A1	III	Κολλαγόνο τύπου I, α1	Εξωκυττάρια ουσία	Σπάνια ως πολύ σοβαρή
Αυτοσωμικός επικρατής	166220	17q21.33	COL1A1	IV	Κολλαγόνο τύπου I, α1	Εξωκυττάρια ουσία	Σπάνια ως πολύ σοβαρή
Αυτοσωμικός επικρατής	166200	7q21.3	COL1A2	I	Κολλαγόνο τύπου I, α2	Εξωκυττάρια ουσία	Σπάνια ως πολύ σοβαρή
Αυτοσωμικός επικρατής	166210	7q21.3	COL1A2	II	Κολλαγόνο τύπου I, α2	Εξωκυττάρια ουσία	Σπάνια ως πολύ σοβαρή
Αυτοσωμικός επικρατής	259420	7q21.3	COL1A2	III	Κολλαγόνο τύπου I, α2	Εξωκυττάρια ουσία	Σπάνια ως πολύ σοβαρή
Αυτοσωμικός επικρατής	166220	7q21.3	COL1A2	IV	Κολλαγόνο τύπου I, α2	Εξωκυττάρια ουσία	Σπάνια ως πολύ σοβαρή
Αυτοσωμικός υπολειπόμενος	614856	8p21.3	BMP1	XIII	Bone morphogenic protein 1	Περικυτταρικό περιβάλλον	Ήπια ως Σοβαρή

(Συνέχεια)							
Ελλείμματα στη μετα-μεταφραστική τροποποίηση του κολλαγόνου (ομάδα Β)							
Αυτοσωμικός υπολειπόμενος	610682	3p22.3	CRTAP	VII	Cartilage-associated protein	Ενδοπλασματικό δίκτυο	Σοβαρή ριζομελία
Αυτοσωμικός υπολειπόμενος	610915	1p34.2	LEPRE1/P3H1	VIII	Leucine proline-enriched proteoglycan1/Prolyl 3-hydroxylase 1	Ενδοπλασματικό δίκτυο	Σοβαρή ριζομελία
Αυτοσωμικός υπολειπόμενος	259440	15q22.31	PPIB	IX	Peptidylprolyl isomerase B/Cyclophilin B	Ενδοπλασματικό δίκτυο	Σοβαρή
Αυτοσωμικός υπολειπόμενος	615066	9q31.2	TMEM38B	XIV	Transmembrane protein 38B	Μεμβράνη ενδοπλασματικού δικτύου	Σοβαρή
Ελλείμματα στην αναδίπλωση και στους διασταυρούμενους δεσμούς του κολλαγόνου (ομάδα Γ)							
Αυτοσωμικός υπολειπόμενος	613848	11q13.5	SERPINH1	X	Serpin peptidase inhibitor, clade H, member 1/heat shock protein 47	Ενδοπλασματικό δίκτυο	Σοβαρή
Αυτοσωμικός υπολειπόμενος	610968	17q21.2	FKBP10	XI	FK506 binding protein 65	Ενδοπλασματικό δίκτυο	Ήπια ως Σοβαρή

<i>(Συνέχεια)</i>							
Αυτοσωμικός υπολειπόμενος	609220	3q24	PLOD2	...	Procollagen-lysine, 2-oxoglutarate 5-dioxygenase 2	Ενδοπλασματικό δίκτυο	Μέτρια ως σοβαρή
Ελλείμματα στην οστεοποίηση ή στην επιμετάλλωση (ομάδα Δ)							
Αυτοσωμικός επικρατής	610967	11p15.5	IFITM5	V	Interferon-induced transmembrane protein 5	Κυτταρική μεμβράνη	Ποικίλλει
Αυτοσωμικός υπολειπόμενος	613982	17p13.3	SERPINF1	VI	Pigment epithelium-derived factor	Εξωκυττάρια ουσία	Μέτρια ως σοβαρή
Ελλείμματα στη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών με ανεπάρκεια κολλαγόνου (ομάδα Ε)							
Αυτοσωμικός υπολειπόμενος	613849	12q13.13	SP7	XII	Transcription factor 7/osterix	Πυρήνας	Σοβαρή
Αυτοσωμικός υπολειπόμενος	615220	12q13.12	WNT1	XV	Wingless-type MMTV integration site family, member 1	Εξωκυττάρια ουσία	Σοβαρή
Αυτοσωμικός υπολειπόμενος	616229	11p11.2	CREB3L1	XVI	cAMP responsive element binding protein 3 like 1	Μεμβράνη ενδοπλασματικού δικτύου	Σοβαρή

6. ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΑΤΕΛΟΥΣ ΟΣΤΕΟΓΕΝΕΣΗΣ

6.1. Ελλείμματα στη δομή και στη σύνθεση του κολλαγόνου

Το κολλαγόνο τύπου I είναι ένα ετεροτριμερές, το οποίο περιέχει δύο αλυσίδες α1(I) και μία α2(I). Συντίθεται ως μόριο προκολλαγόνου, με τα N-τελικά (αμινοτελικά) και C-τελικά (καρβοξυτελικά) σφαιρικά προπεπτίδια να πλαισιώνουν το ελικοειδές τμήμα. Τα ελικοειδή τμήματα αποτελούνται από τη σταθερά επαναλαμβανόμενη τριπλέτα αμινοξέων Gly-Xaa-Yaa, όπου Gly είναι πάντα η γλυκίνη, επειδή είναι μικρή και καταλαμβάνει τον εσωτερικό ελικοειδή χώρο, ενώ Xaa και Yaa μπορεί να είναι οποιαδήποτε άλλα αμινοξέα, αλλά συνηθέστερα όπου Xaa είναι η προλίνη και όπου Yaa η υδροξυπρολίνη (64).

Οι τρεις αλυσίδες προκολλαγόνου (προ-α-αλυσίδες) ενώνονται στο καρβοξυτελικό άκρο τους και περιελίσσονται προς το αμινοτελικό άκρο, για το σχηματισμό ενός μορίου προκολλαγόνου (65,66). Οι προ-α-αλυσίδες υποβάλλονται σε πολλαπλές μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις (65). Τα αμινοξέα προλίνη και λυσίνη κατά μήκος των ελικοειδών τμημάτων υδροξυλιώνονται από τα ένζυμα προλυλ 4-υδροξυλάση 1 (prolyl 4-hydroxylase 1, P4H1) και λυσυλ υδροξυλάση 1 (lysyl hydroxylase 1, LH1). Την υδροξυλίωση της λυσίνης ακολουθεί γλυκοζυλίωση μερικών μορίων υδροξυλυσίνης (67). Αντίθετα, το ένζυμο προλυλ 3-υδροξυλάση 1 (prolyl 3-hydroxylase 1, P3H1), ενεργώντας ως μέρος ενός συμπλέγματος με την πρωτεΐνη που σχετίζεται με χόνδρο (cartilage associated protein, CRTAP) και την κυκλοφυλίνη B (cyclophylin B, CyPB), υδροξυλιώνει το αμινοξύ προλίνη στις θέσεις 986 και 707 του προκολλαγόνου τύπου I (α1(I)Pro986 και α2(I)Pro707, αντίστοιχα) (68). Η *cis-trans* ισομεράση της πεπτιδυλοπρολίνης (peptidyl prolyl isomerase, PPIase) καταλύει τον ισομερισμό των πεπτιδικών δεσμών προλίνης, σημαντικοί για την ορθή περιέλιξη του κολλαγόνου (68).

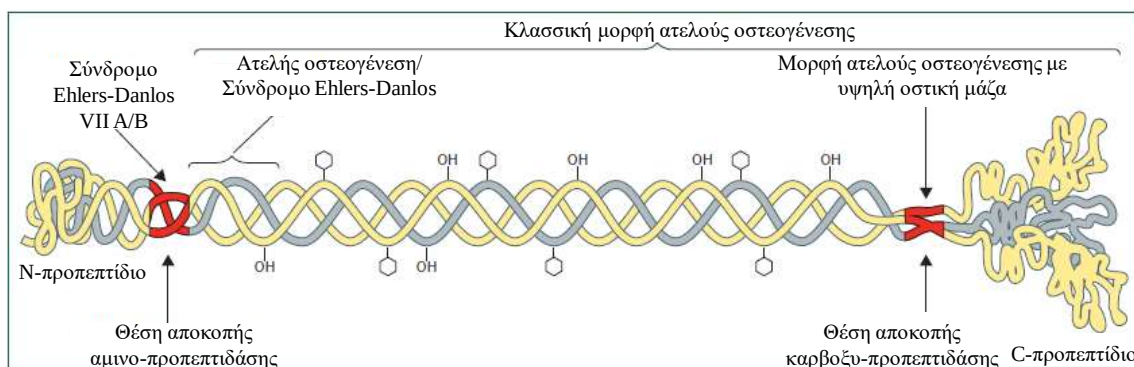
Τα πιο κοινά ελλείμματα στη δομή του κολλαγόνου τύπου I που προκαλούν ΑΟ είναι οι αντιδράσεις αντικατάστασης γλυκίνης στο ελικοειδές τμήμα (σχήμα 1). Οι αντιδράσεις αντικατάστασης γλυκίνης καθυστερούν την ελικοειδή αναδίπλωση, παρατείνοντας τον χρόνο πρόσβασης σε τροποποιητικά ένζυμα. Κάθε α-αλυσίδα έχει μια ξεχωριστή σχέση γονότυπου-φαινότυπου. Στην αλυσίδα α1(I), οι αντικαταστάσεις με

φορτισμένες ή διακλαδισμένες πλευρικές αλυσίδες διαταράσσουν τη σταθερότητα της έλικας και σχετίζονται με πιο βαριά μορφή ΑΟ και φαινότυπο που καταλήγει σε θάνατο. Αντικαταστάσεις σε δύο κύριες θέσεις σύνδεσης του προσδέτη κοντά στο καρβοξυτελικό άκρο της αλυσίδας α1(I) οδηγούν σε σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του μονομερούς κολλαγόνου και των μη-κολλαγονικών πρωτεϊνών της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και σχετίζονται αποκλειστικά με φαινότυπο ΑΟ που καταλήγει σε θάνατο. Στην αλυσίδα α2(I), οι αντικαταστάσεις σχετίζονται με λιγότερο βαριά μορφή ΑΟ. Τέλος, οι αντικαταστάσεις γλυκίνης στο καρβοξυτελικό προπεπτίδιο του προκολλαγόνου εμποδίζουν την περιέλιξη των α-αλυσίδων και προκαλούν ΑΟ (2).

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός, ότι το κολλαγόνο με πρωτογενές έλλειμμα στη δομή του έχει σοβαρότερες επιπτώσεις στον ενδοκυττάριο μεταβολισμό και στη δομή της θεμέλιας ουσίας, από τη μειωμένη ποσότητα κανονικού κολλαγόνου. Η καταπόνηση του ενδοπλασματικού δικτύου σε συνδυασμό με μεταλλαγμένη θεμέλια ουσία οδηγεί σε μειωμένη ωρίμανση των οστεοβλαστών. Επίσης, μοντέλο επίμυος *Brtl*, ετεροζυγώτης με αντικατάσταση γλυκίνης σε κυστεΐνη στη θέση 349 της α-αλυσίδας (α1(I)Gly349Cys) (*Brtl*^{+/-}), εμφάνισε τα κλασσικά συμπτώματα της ΑΟ, χαμηλή οστική πυκνότητα, παραμορφώσεις των οστών και αυξημένη ευθραυστότητα. Στους *Brtl*^{+/-} επίμυες τα αρχέγονα μεσεγχυματικά κύτταρα, που διαφοροποιούνται, τόσο προς οστεοβλάστες, όσο και προς λιποκύτταρα, έδειξαν αυξημένη λιπογένεση, παρόλο που ο αριθμός των οστεοβλαστών δεν ήταν ανεπαρκής (69). Τα ευρήματα αυτά απομένει να επιβεβαιωθούν στον άνθρωπο.

Η ετεροζυγωτική μεταλλαγή σε μηδενικά αλληλόμορφα γονίδια που κωδικοποιούν τις αλυσίδες α1 του κολλαγόνου τύπου I, COL1A1, οδηγεί στη σύνθεση μειωμένης ποσότητας (περίπου στο μισό) κανονικού κολλαγόνου και προκαλούν την πιο ήπιας βαρύτητας μορφή ΑΟ (70). Οι ομόζυγες μεταλλαγές σε μηδενικά αλληλόμορφα γονίδια που κωδικοποιούν τις αλυσίδες α2 του κολλαγόνου τύπου I, COL1A2, προκαλούν από σοβαρής βαρύτητας μορφή ΑΟ μέχρι ήπια διαταραχή παρόμοια με το σύνδρομο Ehlers-Danlos το οποίο σχετίζεται με καρδιακές ανωμαλίες (71), ενώ η ετεροζυγωτική μεταλλαγή δεν παρουσιάζει χαρακτηριστικό φαινότυπο ΑΟ (72).

Σχήμα 1. Μεταλλαγές σε συγκεκριμένες θέσεις στο μόριο προκολλαγόνου τύπου I προκαλούν διακριτές κλινικές μορφές ατελούς οστεογένεσης.



Μεταλλαγές που επιδρούν στην ελικοειδή περιοχή της α -αλυσίδας και στην περιοχή του καρβοξυτελικού προπεπτιδίου (C-προπεπτιδίο) προκαλούν την κλασσική μορφή ΑΟ, στην οποία συμπεριλαμβάνεται και το σύνδρομο ΑΟ/Ehlers-Danlos, το οποίο προκαλείται στην περιοχή του αμινοτελικού προπεπτιδίου (N-προπεπτιδίο). Μοριακά ελλείμματα στη θέση αποκοπής του N-προπεπτιδίου προκαλούν το σύνδρομο Ehlers-Danlos τύπου VII (Α και Β) και στη θέση αποκοπής του C-προπεπτιδίου προκαλούν μορφή ΑΟ με υψηλή οστική μάζα.

Τα εξάγωνα αντιπροσωπεύουν μόρια γλυκόζης συνδεδεμένα με υδροξυλυσίνη.

OH- η υδροξυλική ομάδα, συνδεδεμένη με προλίνη ή λυσίνη.

6.2. Ελλείμματα στην επεξεργασία του κολλαγόνου

Μετά την έκκριση, τα μόρια του προκολλαγόνου υφίστανται μια διεργασία εξωκυττάριας ωρίμανσης, στην οποία τα αμινοτελικά και καρβοξυτελικά προπεπτίδια αποκόπτονται από ειδικές πρωτεάσες (65,66). Μετά την επεξεργασία, οι έλικες του τροποκολλαγόνου συνενώνονται μεταξύ τους προς σχηματισμό κολλαγονικών μικροϊνιδίων που σταθεροποιούνται με διασταυρούμενους δεσμούς (crosslinks) (65,66). Μεταλλαγές στις θέσεις αποκοπής των προπεπτιδίων προκαλούν ειδικές μορφές ΑΟ (73).

Το αμινοτελικό προπεπτίδιο κωδικοποιείται από τα εξόνια 6 των γονιδίων COL1A1 και COL1A2 και αποκόπτεται από το μεταλλοένζυμο ADAMTS-2 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 2). Παράλειψη του εξωνίου προκαλεί το σύνδρομο Ehlers-Danlos τύπου VII (Α και Β) (74). Μεταλλαγές που επηρεάζουν τη λειτουργία του ενζύμου ADAMTS-2 προκαλούν σύνδρομο Ehlers-Danlos τύπου VIIC (75). Επίσης, παρανοηματική μεταλλαγή στα γονίδια COL1A1 και COL1A2 με αντιδράσεις αντικατάστασης γλυκίνης στο ελικοειδές τμήμα του κολλαγόνου κοντά στο αμινοτελικό άκρο, επηρεάζουν την ορθή επεξεργασία του προπεπτιδίου, με αποτέλεσμα την εμφάνιση συνδρόμου αλληλεπικάλυψης ΑΟ/Ehlers-Danlos (73).

Ομοίως, τα ελλείμματα επεξεργασίας στο καρβοξυτελικό προπεπτίδιο προκαλούν μορφή ΑΟ, που κληρονομείται με τον επικρατή χαρακτήρα, με αντιδράσεις αντικατάστασης στη θέση αποκοπής και μορφή ΑΟ, που κληρονομείται με τον υπολειπόμενο χαρακτήρα, με ελλείμματα στην ειδική πρωτεάση. Αρκετά απροσδόκητα και παράδοξα, τα ελλείμματα αυτά οδηγούν στη μορφή ΑΟ με υψηλή οστική μάζα (σχήμα 1) (76). Η θέση αποκοπής του καρβοξυτελικού προπεπτιδίου πραγματοποιείται στους δεσμούς αλανίνη-ασπαραγινικό οξύ. Οι μεταλλαγές στα γονίδια COL1A1 και COL1A2 με αντιδράσεις αντικατάστασης στα αμινοξέα αυτά προκαλούν ενσωμάτωση των καρβοξυτελικών προπεπτιδίων στην εξωκυττάρια θεμέλια ουσία και στα κολλαγονικά μικροϊνίδια με ακανόνιστη διάταξη. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη επιμετάλλωση της θεμέλιας ουσίας του οστού και τροποποίηση της δομής του κολλαγονικού ινιδίου (76). Η μεταλλαγή στο γονίδιο BMP1 επηρεάζει τη λειτουργία του ενζύμου BMP1/mTLD (bone morphogenic protein 1/mammalian tollid), της κύριας πρωτεάσης

που αποκόπτει το καρβοξυτελικό άκρο της προ-α-αλυσίδας, προκαλώντας βαριά μορφή ΑΟ με υψηλή οστική μάζα (77). Επίσης, το ένζυμο BMP1/mTLD συμμετέχει στην ενεργοποίηση του ενζύμου οξειδάση της λυσίνης (lysyl oxidase, LOX), βασικού ενζύμου για τη συνένωση μορίων τροποκολλαγόνου και τη δημιουργία διασταυρούμενων δεσμών (77).

6.3. Ελλείμματα στη μετα-μεταφραστική τροποποίηση και στην αναδίπλωση του κολλαγόνου

Το προκολλαγόνο υφίσταται αρκετές μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις κατά τη διάρκεια της βιοσύνθεσης, οι οποίες είναι σημαντικές για την αναδίπλωση και την έκκριση του προκολλαγόνου και τη διαμόρφωση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας (65). Οι περισσότερες από αυτές τις διεργασίες λαμβάνουν χώρα στο ενδοπλασματικό δίκτυο. Η ταυτοποίηση ενός συμπλέγματος πολυπρωτεϊνών (67) βοήθησε τους ερευνητές να κατανοήσουν περαιτέρω τις σπάνιες μορφές ΑΟ και τον μηχανισμό με τον οποίο οι μεταλλαγές σε διαφορετικές πρωτεΐνες μπορούν να προκαλέσουν διαφορετικές μορφές της νόσου.

Το σύμπλεγμα κολλαγόνου προλυν 3-υδροξυλάση συνέβαλε στην κατανόηση σπάνιων μορφών ΑΟ. Το ένζυμο P3H1, το οποίο προκαλεί υδροξυλίωση α1(I)Pro986, απομονώθηκε ως μέρος ενός συμπλέγματος τριών πρωτεϊνών σε αναλογία 1:1:1 από P3H1, CRTAP και CyPB (σχήμα 2) (68). Το ένζυμο P3H1 έχει καταλυτική δράση, ενώ η CRTAP είναι μια βοηθητική πρωτεΐνη χωρίς καταλυτική περιοχή (ενεργό κέντρο) και εντοπίζεται κυρίως στο ενδοπλασματικό δίκτυο. Η CyPB (ή PPIaseB) είναι μια πολύ γνωστή *cis-trans* PPIase. Η *trans* διαμόρφωση των πεπτιδικών δεσμών της προλίνης είναι σημαντική για την αναδίπλωση των πρωτεϊνών. Ο ισομερισμός των πεπτιδικών δεσμών της προλίνης, ο οποίος απαιτεί μεγάλο χρονικό διάστημα (τάξεις χρόνου δευτερολέπτων ή ακόμα και δεκάτων του δευτερολέπτου) για να πραγματοποιηθεί, αποτελεί περιορισμό του ρυθμού της διεργασίας αναδίπλωσης του κολλαγόνου. Η CyPB επιταχύνει την αντίδραση ισομερισμού των πεπτιδικών δεσμών της προλίνης (78). Οι αλληλεπιδράσεις της CyPB με το σύμπλεγμα P3H1 και CRTAP και η λειτουργία της στο σύμπλεγμα, καθώς και η ακριβής λειτουργία του συμπλέγματος κολλαγόνου προλυν 3-υδροξυλάση παραμένουν αδιευκρίνιστες (68).

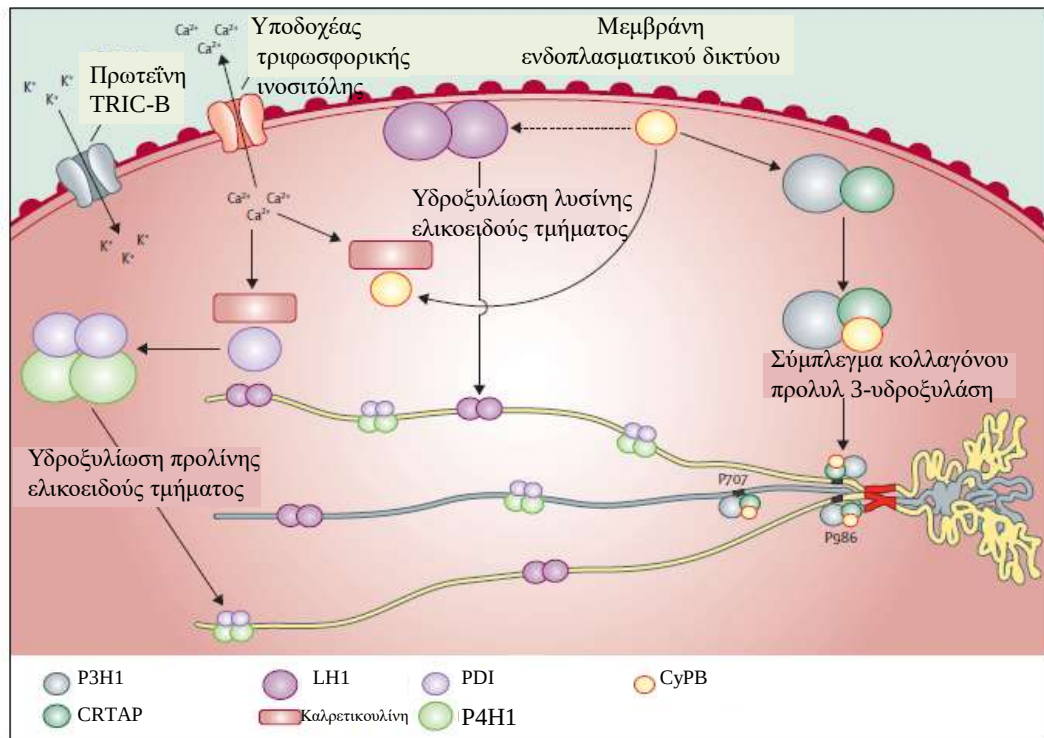
Το μηδενικό αλληλόμορφο γονίδιο CRTAP προκαλεί ΑΟ τύπου VII, ενώ το μηδενικό αλληλόμορφο γονίδιο LEPRE1, το οποίο κωδικοποιεί την πρωτεΐνη P3H1, προκαλεί ΑΟ τύπου VIII. Οι μεταλλάξεις και στα δύο γονίδια προκαλούν βαριά μορφή ΑΟ ή μορφή που καταλήγει σε θάνατο και οδηγούν σε υπέρμετρη τροποποίηση όλης της ελικοειδούς περιοχής κολλαγόνου (48-50). Τα προσβεβλημένα άτομα έχουν οστεοχονδροδυστροφία, καθώς το σύμπλεγμα εκφράζεται επίσης στο χόνδρο, με κατάγματα στη νεογνική ηλικία, λευκό σκληρό χιτώνα οφθαλμών και βράχυνση του εγγύς τμήματος των άκρων (ριζομελία). Τα άτομα που ζουν πέρα από τη βρεφική ηλικία έχουν σοβαρή καθυστέρηση της ανάπτυξης, πολύ χαμηλή οστική πυκνότητα ($z\text{-score} \leq -6$) και βολβώδεις μεταφύσεις (79). Περίπου οι μισές από τις περιπτώσεις με μεταλλαγή στο γονίδιο LEPRE1 αναγνωρίστηκαν σε Δυτικοαφρικανούς και σε Αφροαμερικανούς και η ομόζυγη μεταλλαγή του αλληλόμορφου γονιδίου προκαλεί μορφή ΑΟ που καταλήγει σε θάνατο (50,80).

Οι μεταλλάξεις στα γονίδια CRTAP και LEPRE1 προκαλούν πάντοτε σοβαρή μείωση μέχρι και απουσία της 3-υδροξυλίωσης α1(I)Pro986, αλλά δεν είναι ξεκάθαρο κατά πόσο το παθολογικό έλλειμμα οφείλεται στην απουσία του ενζύμου P3H1 ή στην απουσία του συμπλόκου προλυλ 3-υδροξυλάσης (81). Η μεταλλαγή σε μηδενικό αλληλόμορφο γονίδιο, είτε στο LEPRE1 ή στο CRTAP, έχει ως αποτέλεσμα την έλλειψη και των δύο πρωτεϊνών από τα μεταλλαγμένα κύτταρα, με παρόμοια κλινικά αποτελέσματα (82). Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο CRTAP μπορούν επίσης να προκαλέσουν και νεφρικές ή πνευμονικές διαταραχές, πιθανώς επειδή εκκρίνεται κάποια ποσότητα CRTAP (82). Όλες οι περιπτώσεις με διαταραχές CRTAP ή P3H1 μοιράζονται τη βιοχημική διεργασία της υπέρμετρης τροποποίησης των προ-α-αλυσίδων κολλαγόνου, λόγω καθυστέρησης της αναδίπλωσης του κολλαγόνου, η οποία επιτρέπει περισσότερο την υδροξυλίωση και την επακόλουθη γλυκοζυλίωση της λυσίνης (83).

Οι μεταλλάξεις στο τρίτο μέλος του συμπλέγματος, την CyPB, που κωδικοποιείται από το γονίδιο PPIB, είναι βιοχημικά και φαινοτυπικά διαφορετικές από αυτές των P3H1 και CRTAP. Οι περιπτώσεις των ατόμων με μεταλλαγή στο γονίδιο PPIB είναι αρκετά σπάνιες, στη βιβλιογραφία αναφέρονται μόνο οκτώ κι εμφανίζουν μέτριας βαρύτητας μορφή ΑΟ ή μορφή ΑΟ που καταλήγει σε θάνατο και αποτελούν τον τύπο IX της ΑΟ (84,85). Τα προσβεβλημένα άτομα διαφέρουν από τις

περιπτώσεις ατόμων με μεταλλαγή στα γονίδια LEPRE1 και CRTAP στο ότι δεν έχουν βράχυνση του εγγύς τμήματος των άκρων, αλλά παρουσιάζουν λευκό σκληρό χιτώνα οφθαλμών. Στα βρέφη που παρουσιάζουν τη μορφή ΑΟ που καταλήγει σε θάνατο, η 3-υδροξυλίωση α1(I)Pro986 μειώνεται περίπου στο 30% των φυσιολογικών επιπέδων (αλλά ποτέ δεν απουσιάζει), παρόλο που αναφέρονται δύο ανεξάρτητες περιπτώσεις παιδιών με μέτριας βαρύτητας μορφή ΑΟ και κανονική 3-υδροξυλίωση α1(I)Pro986 (84,86). Επιπλέον, στα άτομα με μηδενικό αλληλόμορφο γονίδιο PPIB υπάρχει μικρή ελάττωση της ποσότητας των πρωτεϊνών CRTAP και P3H1, υποδηλώνοντας, ότι ενώ δεν απαιτείται η CyPB για την 3-υδροξυλίωση α1(I)Pro986, χρειάζεται, ωστόσο, για την αναδίπλωση της έλικας κολλαγόνου μέσω της λειτουργίας της ως PPIase (86).

Σχήμα 2. Πρωτεΐνες που εμπλέκονται στη μετα-μεταφραστική τροποποίηση και στην αναδίπλωση προκολλαγόνου τύπου I στο ενδοπλασματικό δίκτυο.



Το ένζυμο προλυλ 3-υδροξυλάση (P3H1), η πρωτεΐνη που σχετίζεται με χόνδρο (CRTAP) και η κυκλοφυλίνη B (CyPB) ενεργούν ως σύμπλεγμα για την υδροξυλίωση της προλίνης στις θέσεις 986 και 707 στην $\alpha 1$ και $\alpha 2$ -αλυσίδα, αντίστοιχα του προκολλαγόνου τύπου I. Η CyPB επηρεάζει τη λειτουργία της λυσυλ υδροξυλάσης I (LH1), η οποία υδροξυλιώνει τη λυσίνη στο ελικοειδές τμήμα του προκολλαγόνου τύπου I. Η ρύθμιση της συγκέντρωσης των ιόντων ασβεστίου στο ενδοπλασματικό δίκτυο σχετίζεται με τις μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις του προκολλαγόνου, λόγω του ρόλου των ιόντων ασβεστίου στην αλληλεπίδραση της καλρετικουλίνης με την CyPB και την ισομεράση πρωτεϊνικών δισουλφιδικών δεσμών (PDI). Η PDI δημιουργεί σύμπλεγμα με την προλυλ 4-υδροξυλάση (P4H1) για την υδροξυλίωση της προλίνης που βρίσκεται στη θέση Y της τριπλέτας αμινοξέων του κολλαγόνου (Gly-X-Y).

Στη βιβλιογραφία αναφέρονται τρεις περιπτώσεις ατόμων με μεταλλάξεις στο γονίδιο TMEM38B (τύπος XIV), δύο σε Βεδουίνους και μία σε κορίτσι ηλικίας 11 ετών Αλβανικής καταγωγής (87-89). Το γονίδιο TMEM38B κωδικοποιεί την πρωτεΐνη TRIC-B (trimeric intracellular cation channel type B), η οποία σχηματίζει τριμερές κανάλι κατιόντων στη μεμβράνη του ενδοπλασματικού δικτύου με σύγχρονη απελευθέρωση ασβεστίου με μεσολάβηση τριφωσφορικής ινοσιτόλης (σχήμα 2) (90). Η μεταλλαγή στο γονίδιο που ανιχνεύθηκε στο Βεδουίνο είχε ως αποτέλεσμα την αποκοπή της πρωτεΐνης, ενώ στο κορίτσι το ελάττωμα αφορούσε μεγάλη γενωμική διαγραφή που περιλάμβανε το γονίδιο TMEM38B. Οι προσβεβλημένοι Βεδουίνοι έχουν χαμηλή οστική πυκνότητα, πολλαπλά κατάγματα στα μακρά οστά από τη γέννηση και παραμορφώσεις, αλλά δεν παρουσιάζουν πλατυσπονδυλία. Εμφανίζουν κυανό σκληρό χιτώνα οφθαλμών, αλλά φυσιολογική οδοντινογένεση και ακοή (87,88). Παρόμοιο φαινότυπο έχει και το κορίτσι, με ήπια απώλεια ακοής. Πολλαπλές πρωτεΐνες στο ενδοπλασματικό δίκτυο που εμπλέκονται στη βιοσύνθεση του κολλαγόνου εξαρτώνται από τη συγκέντρωση ιόντων ασβεστίου για τη μετα-μεταφραστική τροποποίηση του (90).

6.4. Ελλείμματα στην αναδίπλωση και στους διασταυρούμενους δεσμούς του κολλαγόνου

Μια άλλη ανοσοφυλίνη που βρίσκεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο είναι επίσης ζωτικής σημασίας για τη φυσιολογική βιοσύνθεση του κολλαγόνου. Η PPIase FKBP65 (FK506 binding protein 65) κωδικοποιείται από το γονίδιο FKBP10 (σχήμα 3) (91). Όπως και η CyPB, η FKBP65 έχει τόσο άμεσες, όσο και έμμεσες επιδράσεις στο προκολλαγόνο μέσω των ενζύμων που τροποποιούν το κολλαγόνο. Ελλείμματα στο γονίδιο FKBP10 που κληρονομούνται με τον υπολειπόμενο χαρακτήρα προκαλούν τρία διακριτά σύνδρομα.

Η έλλειψη της FKBP65 αρχικά αποδείχθηκε, ότι προκαλεί ΑΟ που κληρονομείται με τον υπολειπόμενο χαρακτήρα (τύπος XI) και χαρακτηρίζεται από προοδευτική σκελετική παραμόρφωση, με κατάγματα στα μακρά οστά, πλατυσπονδυλία και σκολίωση, μέχρι μέτριου βαθμού παραμόρφωση, με κοντό ανάστημα και δυνατότητα κινητοποίησης, με φυσιολογική οδοντινογένεση και λευκό σκληρό χιτώνα

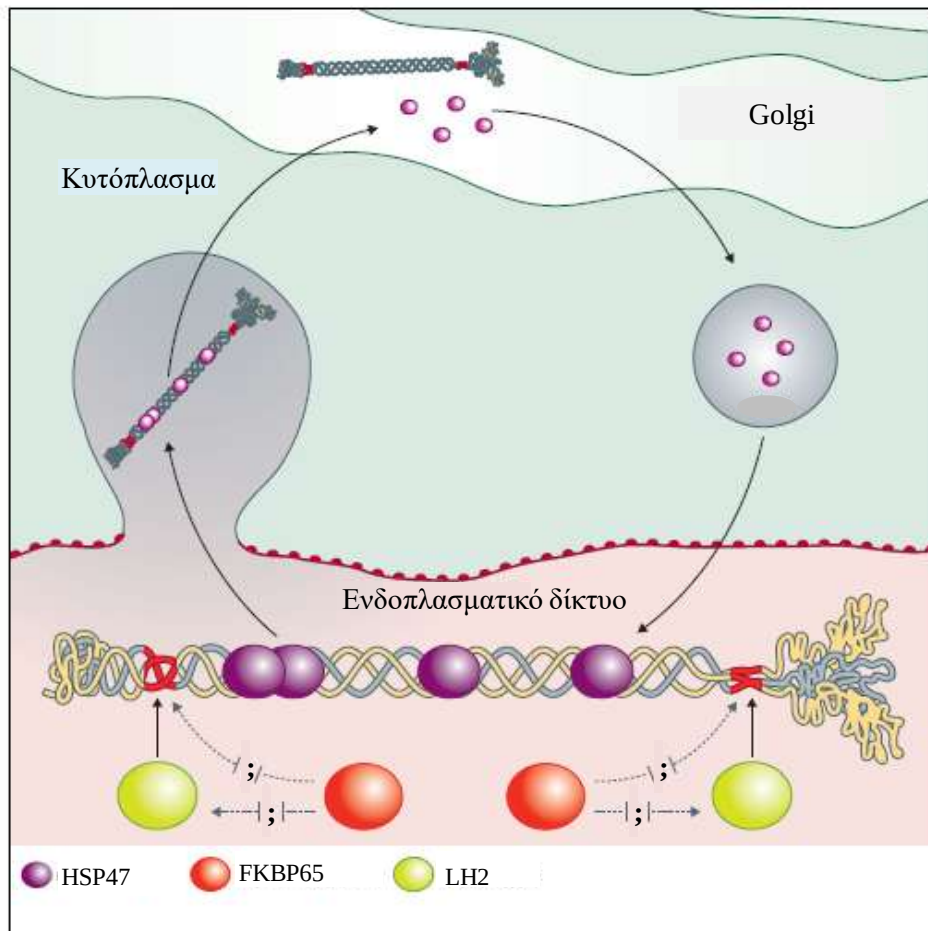
οφθαλμών (91,92).

Επίσης, μεταλλάξεις στο γονίδιο FKBP10 προκαλούν το σύνδρομο Bruck 1, μια διακριτή διαταραχή με βαριά μορφή ΑΟ και συγγενείς συγκάμψεις των μεγάλων αρθρώσεων, κοντό ανάστημα, περύγια στις προσβεβλημένες αρθρώσεις και σκολίωση (93,94). Οι ίδιες μεταλλάξεις στο γονίδιο FKBP10 παρουσιάζονται με ή χωρίς συγκάμψεις, υποδηλώνοντας ότι είναι αλληλόμορφες.

Τέλος, μεταλλάξεις στο γονίδιο FKBP10, προκαλούν το σύνδρομο Kuskokwim, μια διαταραχή με συμπτώματα μόνο τις συγκάμψεις στην προηγούμενη φαινοτυπική μορφή ΑΟ με μεταλλαγή στο γονίδιο FKBP10 ΑΟ ή ΑΟ με συγκάμψεις (95). Το σύνδρομο Kuskokwim αποτελεί μια διαταραχή με συγγενείς συγκάμψεις και ήπια σκελετικά χαρακτηριστικά, που εμφανίζονται μοναδικά στους Εσκιμώους Yup'ik στην Αλάσκα. Η ελάχιστη ποσότητα της FKBP65 (περίπου 5% της ποσότητας που βρίσκεται στα φυσιολογικά κύτταρα) στο σύνδρομο Kuskokwim είναι επαρκής, ώστε να εμποδίσει σημαντική οστική δυσπλασία (95).

Πειραματικά δεδομένα οδήγησαν στη συσχέτιση της FKBP65 και της λυσυλ υδροξυλάσης 2 (lysyl hydroxylase 2, LH2), το ένζυμο που κωδικοποιείται από το γονίδιο PLOD2 (procollagen-lysine, 2-oxoglutarate 5-dioxygenase 2) και προάγει την υδροξυλίωση του τελοπεπτιδίου λυσίνη σε υδροξυλυσίνη (96,97). Στα οστά, τα αμινοξέα λυσίνη και υδροξυλυσίνη χρησιμεύουν ως υπόστρωμα για το ένζυμο LOX στη δημιουργία διασταυρούμενων δεσμών μεταξύ διαφορετικών μορίων τροποκολλαγόνου, με αποτέλεσμα τη σταθερότητα και την αντοχή στα ινίδια (98). Οι ασθενείς με σύνδρομο Bruck 1 με μεταλλαγή, είτε στο γονίδιο FKBP10 ή στο γονίδιο PLOD2, έχουν μειωμένους διασταυρούμενους δεσμούς στο κολλαγόνο των οστών (93). Επίσης, σε ασθενείς με μεταλλαγή στο γονίδιο FKBP10 το ποσό κολλαγόνου στην εξωκυττάρια θεμέλια ουσία και η υδροξυλίωση του τελοπεπτιδίου λυσίνη του κολλαγόνου είναι μειωμένα (92). Αυτά τα ευρήματα στηρίζουν την υπόθεση της άμεσης αλληλεπίδρασης της FKBP65 και του LH2, πιθανόν με ισομερισμό των πεπτιδικών δεσμών στο τελοπεπτίδιο LH2. Προς το παρόν όμως, δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποστηρίζουν τον άμεσο ρόλο της FKBP65 ως PPIase στην αναδίπλωση του κολλαγόνου (2).

Σχήμα 3. Πρωτεΐνες που επηρεάζουν την ενδοκυττάρια μεταφορά προκολλαγόνου και την εξωκυττάρια δημιουργία διασταυρούμενων δεσμών.



Η Heat shock protein 47 (HSP47) είναι μία μοριακή συνοδός πρωτεΐνη, που συνδέεται στην τριπλή έλικα κολλαγόνου στο ενδοπλασματικό δίκτυο, εμποδίζει τη δημιουργία συσσωματωμάτων και διευκολύνει τη μεταφορά της τριπλής έλικας κολλαγόνου στη συσκευή Golgi. Το σηματοδοτικό πεπτίδιο RDEL μεσολαβεί για την επαναφορά της HSP47 στο ενδοπλασματικό δίκτυο. Η FK506 binding protein 65 (FKBP65) είναι μία *cis-trans* ισομεράση της πεπτιδυλοπρολίνης (PPIase) που επηρεάζει τη λειτουργία της λυσυλ υδροξυλάσης 2 (LH2), το ένζυμο που υδροξυλιώνει τη λυσίνη στο αμινο- και καρβοξυτελικό τελοπεπτίδιο, σημαντική για τη δημιουργία διασταυρούμενων δεσμών στην εξωκυττάρια ουσία. Το σύμβολο ερωτηματικό (;), αναφέρεται στις πιθανές, αλλά ακόμη μη αποδεδειγμένες αλληλεπιδράσεις.

Η HSP47 (heat shock protein 47) είναι μία μοριακή συνοδός, πρωτεάση, ειδική για το κολλαγόνο που βρίσκεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο και κωδικοποιείται από το γονίδιο SERPINH1 (99). Συνδέεται μόνο στην τριπλή έλικα κολλαγόνου, σταθεροποιεί το αναδιπλωμένο κολλαγόνο και εμποδίζει τη δημιουργία συσσωματωμάτων και διευκολύνει τη μεταφορά της τριπλής έλικας κολλαγόνου στην πλευρά cis της συσκευής Golgi. Η HSP47 περιέχει στο καρβοξυλικό άκρο της το σηματοδοτικό πεπτίδιο RDEL (αλληλουχία αμινοξέων αργινίνη - ασπαραγινικό οξύ - γλουταμινικό οξύ - λευκίνη) που μεσολαβεί για την επαναφορά της από τη συσκευή Golgi στο ενδοπλασματικό δίκτυο (σχήμα 3) (100). Ομόζυγη παρανοηματική μεταλλαγή στο γονίδιο SERPINH1 αναφέρθηκε σε παιδί με βαριά μορφή AO (τύπος X). Το κολλαγόνο του παιδιού είχε αυξημένη ευαισθησία στις πρωτεάσες, υποδηλώνοντας μη ορθή αναδίπλωση της τριπλής έλικας του κολλαγόνου (99).

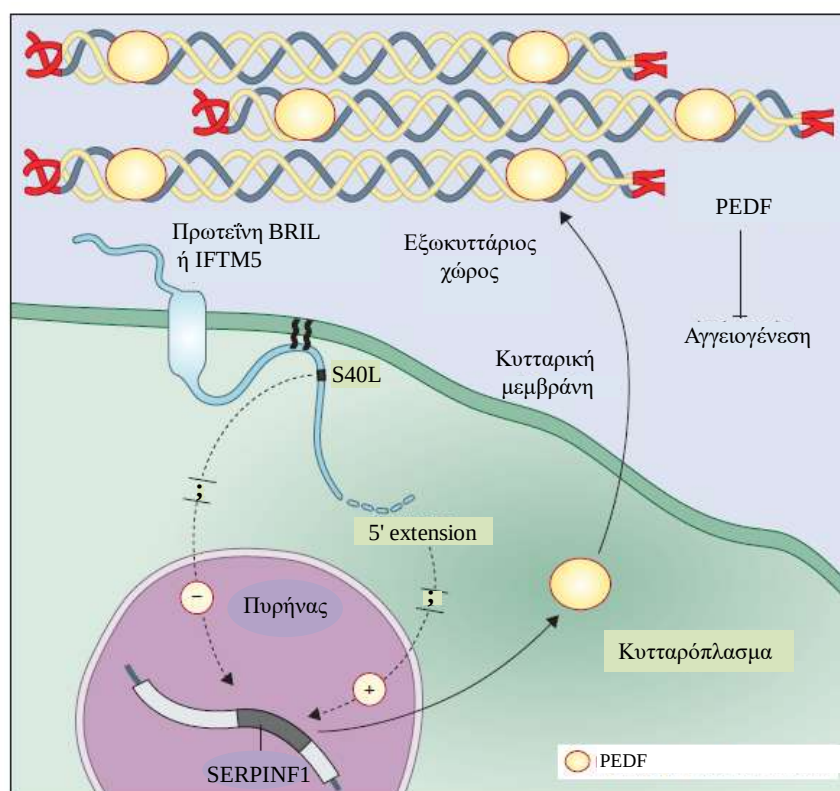
6.5. Ελλείμματα στην οστεοποίηση και στην επιμετάλλωση

Οι τύποι V και VI της AO προκαλούνται από ελλείμματα στην ενδοχόνδρια οστεοποίηση ή επιμετάλλωση. Οι τύποι V και VI κληρονομούνται με επικρατή και υπολειπόμενο χαρακτήρα, αντίστοιχα και ορίστηκαν με βάση τα κλινικά, ακτινολογικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά και τις φυσιολογικές μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις του κολλαγόνου τύπου I (28,29). Με ανάλυση του γενωμικού DNA, βρέθηκε μεταλλαγή στο γονίδιο IFITM5, το οποίο κωδικοποιεί την πρωτεΐνη IFITM5 (interferon-induced transmembrane protein-5) και προκαλεί τον τύπο V (55,56) και μεταλλαγή στο γονίδιο SERPINF1, το οποίο κωδικοποιεί τον παράγοντα PEDF (pigment epithelium-derived factor) και προκαλεί τον τύπο VI (σχήμα 4) (101,102). Παρόλο που οι μεταλλαγές στα γονίδια αυτά έχουν αντίθετες επιδράσεις στην επιμετάλλωση, με αυξημένη έκτοπη οστεοποίηση στον τύπο V και μειωμένη οστική επιμετάλλωση στον τύπο VI, οι μεταβολικές οδοί τους αλληλεπιδρούν, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι πρωτεΐνες έχουν λειτουργική σύνδεση.

Όλοι οι ασθενείς με τύπο V έχουν την ίδια ετεροζυγωτική μεταλλαγή στο γονίδιο IFITM5, η οποία δημιουργεί ένα νέο κωδικόνιο έναρξης με προσθήκη πέντε αμινοξέων στο αμινοτελικό άκρο της

πρωτεΐνης (103). Ο τύπος V έχει την παράδοξη συνύπαρξη της ακανόνιστης περιοστικής οστεογένεσης (υπερπλαστικός πόρος) και της έλλειψης οστικού σχηματισμού σε δοκιδώδες οστό. Αυτά τα ευρήματα συνιστούν ότι το γονίδιο IFITM5 λειτουργεί με διαφορετικό τρόπο στο δοκιδώδες οστό και στο περίοστεο, το εξωτερικό περίβλημα του φλοιώδους οστού (103).

Σχήμα 4. Πρωτεΐνες που εμπλέκονται στην επιμετάλλωση του κολλαγόνου της εξωκυττάριας ουσίας.



Η διαμεμβρανική πρωτεΐνη bone restricted interferon induced transmembrane protein-like (BRIL ή IFTM5) ρυθμίζει την έκφραση του παράγοντα pigment epithelium derived factor (PEDF), ο οποίος ρυθμίζει την οστική ομοιόσταση και την επιμετάλλωση του οστεοειδούς. Επίσης, ο παράγοντας PEDF έχει αντιαγγειογενετική λειτουργία, με άγνωστο μηχανισμό. Το γονίδιο SERPINF1 κωδικοποιεί τον παράγοντα PEDF.

Το σύμβολο ερωτηματικό (;), αναφέρεται στην παρουσία άλλων παραγόντων που δεν ανακαλύφθηκαν ακόμη.

Τα πρόσημα (+) και (-), αναφέρονται στην ενίσχυση και στην καταστολή, αντίστοιχα της έκφρασης του γονιδίου SERPINF1 σε επίπεδο μεταγραφής. Το S40L αναφέρεται στη μεταλλαγή με αντικατάσταση της σερίνης σε λευκίνη στη θέση 40 στο γονίδιο IFTM5.

Η πρωτεΐνη IFTM5, γνωστή και ως πρωτεΐνη BRIL (Bone-restricted IFITM-like) αποτελεί μέλος της οικογένειας των διαμεμβρανικών πρωτεϊνών που επάγονται από την ιντερφερόνη. Έχει μία διαμεμβρανική περιοχή με εξωκυττάριο καρβοξυτελικό άκρο και βρίσκεται, κυρίως, στην κυτταρική μεμβράνη των οστεοβλαστών που δεν επάγεται από την ιντερφερόνη και εκφράζεται σε όλη τη ζωή, αν και η έκφραση της μειώνεται με την ηλικία. Η πρωτεΐνη BRIL δεν ανιχνεύεται σε χονδροκύτταρα ή σε οστεοκύτταρα, ενώ έχει χαμηλή έκφραση σε ινοβλάστες (104,105).

Σε ασθενείς με διαγραφές σε ένα αλληλόμορφο γονίδιο IFTM5 δεν παρατηρήθηκαν δυσπλασίες των οστών. Επομένως, η πιθανή μοριακή βάση του τύπου V AO αφορά μεταλλαγή με ενίσχυση της λειτουργίας του γονιδίου (105). Επιπλέον, η BRIL μπορεί να ρυθμίσει τη σύνδεση των ιόντων ασβεστίου μέσω του καρβοξυτελικού άκρου της επηρεάζοντας, τόσο την επιμετάλλωση, όσο και τα μονοπάτια μεταγωγής σήματος που ρυθμίζουν την ανάπτυξη των οστών (105).

Διαταραχές στην επιμετάλλωση παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με τύπο VI AO, οι οποίοι έχουν ομόζυγη ή σύνθετη ετεροζυγωτική μεταλλαγή στο γονίδιο SERPINF1, με πλήρη απώλεια της λειτουργίας του (μηδενικό αλληλόμορφο γονίδιο) (101,106).

Ο παράγοντας PEDF ανήκει στην οικογένεια των αναστολέων της πρωτεάσης της σερίνης, όμως δεν εμφανίζει ανασταλτική δράση πρωτεάσης. Αποτελεί αντιαγγειογενετικό παράγοντα και εκφράζεται από τα χονδροκύτταρα, τους οστεοβλάστες και τα αρχέγονα μεσεγχυματικά κύτταρα. Στο οστό, ο παράγοντας PEDF συμμετέχει στην ομοιοστάση του οστίτη ιστού και ρυθμίζει την επιμετάλλωση του οστεοειδούς. Έχει θετική επίδραση στη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών ευνοώντας την έκφραση των γονιδίων που είναι απαραίτητα για την παραγωγή οστίτη ιστού και την εναπόθεση κρυστάλλων υδροξυαπατίτη. Αναστέλλει την ωρίμανση των οστεοκλαστών διεγείροντας την έκφραση της οστεοπροτεγερίνης (107). Έτσι, η απουσία του παράγοντα PEDF προκαλεί αύξηση του αριθμού των οστεοκλαστών και της οστικής απορρόφησης, ευνοώντας τη σύνδεση του RANKL στον υποδοχέα RANK των οστεοκλαστών (108).

Ανακαλύφθηκε μία ετεροζυγωτική μεταλλαγή στο γονίδιο IFTM5, η οποία συνδέει τους τύπους V και VI. Η αντικατάσταση της σερίνης με λευκίνη στη θέση 40 (Ser40Leu) στο γονίδιο IFTM5 παρεμβαίνει στην

τροποποίηση της πρωτεΐνης BRIL (109). Αυτή η μεταλλαγή προκαλεί βαριά μορφή ΑΟ με προοδευτική σκελετική παραμόρφωση και ιστολογικά ευρήματα από το οστό τυπικά του τύπου VI, αλλά δεν εμφανίζει τα κλινικά ή ακτινολογικά χαρακτηριστικά του τύπου V. Επίσης, διαπιστώθηκε ότι οι ινοβλάστες και οι οστεοβλάστες δεν εκκρίνουν τον παράγοντα PEDF, παρόλο που οι συγκεντρώσεις του παράγοντα PEDF στον ορό είναι στα φυσιολογικά επίπεδα. Αντίστροφα, οι οστεοβλάστες με τη μεταλλαγή στο γονίδιο IFTM5 που προκαλεί τον τύπο V έχουν αυξημένη έκφραση του γονιδίου SERPINF1. Με αυτά τα ευρήματα υποστηρίζεται περαιτέρω, ότι η μεταλλαγή στο γονίδιο IFTM5 που προκαλεί τον τύπο V αποτελεί μηχανισμό ενίσχυσης της λειτουργίας του γονιδίου, στον οποίο ο παράγοντας PEDF ενεργοποιείται υπέρμετρα, ενώ η μεταλλαγή με αντικατάσταση Ser40Leu πιθανόν προκαλεί απώλεια της λειτουργίας της πρωτεΐνης BRIL, σημαντική για την έκφραση του γονιδίου SERPINF1 (109).

6.6. Ελλείμματα στη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών

Τρία γονίδια που εμπλέκονται στη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών συσχετίστηκαν με φαινοτύπους ΑΟ: WNT1 (τύπος XV), CREB3L1 (τύπος XVI) και SP7 (τύπος XII). Τα ελλείμματα σε αυτά τα γονίδια προκαλούν μείωση στην έκφραση κολλαγόνου τύπου I. Η σχέση αυτών των γονιδιακών ελλειμμάτων με το κολλαγόνο μπορεί να είναι μόνο ποσοτική, οδηγώντας σε μειωμένη οστική πυκνότητα που συνδυάζεται με άλλες εκδηλώσεις μειωμένης διαφοροποίησης των οστεοβλαστών.

Τα περισσότερα στοιχεία που ανακαλύφθηκαν για τα τρία γονίδια σχετικά με την παθογένεση της ΑΟ, αφορούν το γονίδιο WNT1. Οι Wnts (wingless-type MMTV integration site family, member 1) είναι μια οικογένεια εκκρινόμενων γλυκοπρωτεϊνών, των οποίων η πρόσδεση στο σύμπλεγμα διαμεμβρανικών υποδοχέων LRP5 και LRP6 (low density lipoprotein receptor-related proteins 5 και 6, αντίστοιχα) και Frizzled (Frz) ενεργοποιεί ένα σύνθετο ενδοκυττάριο σηματοδοτικό μονοπάτι. Στο μονοπάτι canonical Wnt, η σύνδεση των μορίων Wnt με το σύμπλεγμα αυτό των υποδοχέων επιτρέπει στην πρωτεΐνη β-κατενίνη που βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα να διαφύγει από την αποικοδόμηση του πρωτεασώματος και να μετακινηθεί στον πυρήνα, όπου αλληλεπιδρά με

μεταγραφικούς παράγοντες, με αποτέλεσμα να ενεργοποιεί την έκφραση αρκετών γονιδίων που εμπλέκονται στο σχηματισμό οστού (110). Ετεροζυγωτικές μεταλλάξεις στο γονίδιο WNT1 εντοπίστηκαν σε ασθενείς που εμφανίζουν πρώιμα στάδια οστεοπόρωσης (111). Ομόζυγες μη νοσηματικές και παρανοσηματικές μεταλλάξεις, ή μεταλλάξεις μετατοπισμένου πλαισίου, ή μεταλλάξεις συναρμογής στο γονίδιο WNT1 εμφανίζονται σε ασθενείς με βαριά μορφή ΑΟ, με κοντό ανάστημα, συχνά κατάγματα και καθίζηση των σπονδυλικών σωμάτων (112). Αρκετοί ασθενείς με ελλείμματα στο γονίδιο WNT1 παρουσιάζουν διαμαρτίες εγκεφάλου (113). Ορισμένες μεταλλάξεις στο γονίδιο WNT1 παρεμποδίζουν την ενεργοποίηση του μονοπατιού canonical Wnt και την επιμετάλλωση από τους οστεοβλάστες *in vitro* (113). Η έκφραση του γονιδίου Wnt1 στους οστεοβλάστες, στα οστεοκύτταρα, στα αιμοποιητικά προγονικά κύτταρα και στα Β-κύτταρα υποστηρίζουν έναν πολύπλοκο ρυθμιστικό ρόλο για το γονίδιο WNT1 στο σχηματισμό οστού (111).

Το δεύτερο γονίδιο που λειτουργεί κυρίως στο επίπεδο των οστεοβλαστών είναι το CREB3L1, το οποίο κωδικοποιεί την πρωτεΐνη OASIS (old astrocyte specifically induced substance) και η οποία αποτελεί μεταγραφικό παράγοντα που σχετίζεται με την απόκριση στις μη ορθά αναδιπλωμένες πρωτεΐνες (unfolded protein response, UPR). Μετά την πρωτεόλυση, το αμινοτελικό άκρο της πρωτεΐνης OASIS μεταφέρεται στον πυρήνα και επάγει τη μεταγραφή του γονιδίου COL1A1 (114).

Στο ενδοπλασματικό δίκτυο πραγματοποιείται η σύνθεση, αναδίπλωση και μεταφορά των πρωτεϊνών και ρυθμίζεται η ομοιόσταση του ασβεστίου. Η διαταραχή των φυσιολογικών λειτουργιών του, οδηγεί στην παρεμπόδιση της ορθής αναδίπλωσης και της εκκριτικής ικανότητας του ενδοπλασματικού δικτύου, καθώς επίσης και στη συσσώρευση μη ορθά αναδιπλωμένων πρωτεϊνών, με αποτέλεσμα να δημιουργείται καταπόνηση (στρες) του ενδοπλασματικού δικτύου. Όλες οι διαταραχές της ομοιόστασης προκαλούν την ενεργοποίηση της UPR για την αντιμετώπιση του στρες του ενδοπλασματικού δικτύου και την επαναφορά της ομοιόστασης στο κύτταρο (115).

Μεταλλάξεις στο γονίδιο CREB3L1 με απώλεια της λειτουργίας του προκαλούν βαριά μορφή ΑΟ (116).

Το τρίτο γονίδιο που συμμετέχει πιθανόν στη διαδικασία της οστεοβλαστικής διαφοροποίησης είναι το SP7, το οποίο κωδικοποιεί τον OSTERIX (Osx) και είναι ένα γονίδιο στόχος του μονοπατιού

Wnt/ β -κατενίνης. Ο Osx αποτελεί βασικό μεταγραφικό παράγοντα στην οστεοβλαστική διαφοροποίηση και είναι υπεύθυνος μόνο για το στάδιο διαφοροποίησης από τους προοστεοβλάστες σε οστεοβλάστες. Η αναστολή της δράσης του μονοπατιού Wnt/ β -κατενίνης από τον Osx, αποτελεί πιθανό μηχανισμό αναστολής του περαιτέρω πολλαπλασιασμού των οστεοβλαστών (117). Η ομόζυγη μεταλλαγή μετατοπισμένου πλαισίου στο γονίδιο SP7 πιθανόν περικόπτει ένα πέμπτο του Osx, όπως παρουσιάστηκε σε βαριά μορφή ΑΟ (118). Η δομή και η λειτουργία του γονιδίου SP7 σε μοριακό επίπεδο μένει να διευκρινιστεί.

7. ΤΥΠΟΙ ΑΤΕΛΟΥΣ ΟΣΤΕΟΓΕΝΕΣΗΣ

7.1. ΤΥΠΟΣ I

Ο τύπος I της ΑΟ (OMIM 166200) κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα και χαρακτηρίζεται κυρίως από ευθραυστότητα των οστών και κυανό σκληρό χιτώνα οφθαλμών. Στις περισσότερες περιπτώσεις, μηδενικά αλληλόμορφα γονίδια που κωδικοποιούν τις α -αλυσίδες του κολλαγόνου τύπου I, COL1A1 ή COL1A2, που βρίσκονται στα χρωμοσώματα 17 (17q21.33) και 7 (7q21.3), αντίστοιχα οδηγούν σε μειωμένο ποσό φυσιολογικού κολλαγόνου τύπου I (119). Οι περισσότεροι από τους ασθενείς με ΑΟ (60%) ανήκουν σε αυτή την κατηγορία. Ο επιπολασμός της ΑΟ τύπου I υπολογίζεται, ότι είναι ένα στα 15,000-20,000 παιδιά, αλλά οι ήπιες περιπτώσεις της νόσου συχνά διαφεύγουν (120).

Η ΑΟ τύπου I χαρακτηρίζεται από πολλαπλά κατάγματα οστών, συνήθως, μετά από ελάχιστο τραυματισμό. Τα άτομα έχουν κυανό σκληρό χιτώνα οφθαλμών, φυσιολογικά δόντια και φυσιολογική ή σχεδόν φυσιολογική ανάπτυξη (121). Τα κατάγματα είναι σπάνια στη νεογνική περίοδο, με σταθερή τάση εμφάνισης από την παιδική ηλικία στην εφηβεία, στη συνέχεια μειώνονται και συχνά αυξάνονται μετά την εμμηνόπαυση στις γυναίκες και μετά την έκτη δεκαετία ζωής στους άνδρες. Πιο συχνά συμβαίνουν κατάγματα στα μακρά οστά των άνω και κάτω άκρων και στα μικρά οστά της άκρας χείρας και του άκρου ποδός. Τα κατάγματα επουλώνονται γρήγορα, με σχηματισμό πώρου και με κατάλληλη ορθοπεδική φροντίδα δεν δημιουργούνται παραμορφώσεις. Μόνο το 15% των ασθενών αναπτύσσουν παραμορφώσεις των μακρών

οστών (121), ενώ τα σπονδυλικά κατάγματα είναι συχνά και μπορούν να οδηγήσουν σε ήπια μορφή σκολίωσης (3).

Απώλεια ακοής τύπου αγωγιμότητας ή μικτού τύπου παρουσιάζεται στο 50% περίπου των οικογενειών, η οποία εμφανίζεται στο τέλος της εφηβείας και οδηγεί σταδιακά σε κώφωση, εμβοές και ίλιγγο στο τέλος της τέταρτης με πέμπτης δεκαετίας ζωής.

Επιπρόσθετα, κλινικά ευρήματα μπορεί να είναι το λεπτό, επιρρεπές σε εκχυμώσεις δέρμα, η μέτρια υπερελαστικότητα των αρθρώσεων και η κυφοσκωλίωση, οι κήλες και το γεροντότοξο.

Η πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας, η ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας και η ήπια διάταση της ρίζας της αορτής παρατηρήθηκαν σε μερικά άτομα με ΑΟ (122), αλλά δεν είναι ξεκάθαρο αν αυτές οι διαταραχές είναι σημαντικά πιο συχνές στους ασθενείς με ΑΟ από τον γενικό πληθυσμό.

Ακτινολογικά, η μορφολογία των οστών είναι γενικά φυσιολογική κατά τη γέννηση, παρά την ύπαρξη, μερικές φορές, χαμηλής οστικής πυκνότητας και κύρτωσης του μηριαίου οστού. Τα βορμιανά οστάρια εμφανίζονται στο 60% των περιπτώσεων (121). Τα βορμιανά οστάρια παρατηρούνται στη λαμβδοειδή ραφή και στη μεγάλη πρόσθια πηγή, μήκους 6 mm και πλάτους 4 mm, περισσότερα από 10 στον αριθμό, με τάση να σχηματίζουν μωσαϊκό μοτίβο (123). Δεν είναι παθολογικά για την ΑΟ. Η μορφολογία των σπονδυλικών σωμάτων στον ενήλικα αρχικά είναι φυσιολογική, αλλά συχνά η σπονδυλική στήλη εμφανίζει την κλασσική μορφή «ψαριού μπακαλιάρου», λόγω των συμπιεστικών καταγμάτων των σπονδύλων (124).

7.2. ΤΥΠΟΣ II

Ο τύπος II της ΑΟ (OMIM 166210) στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, προκαλείται από νέες μεταλλαγές σε ετεροζυγωτία των γονιδίων COL1A1 ή COL1A2, που βρίσκονται στα χρωμοσώματα 17 (17q21.33) και 7 (7q21.3) και κληρονομούνται με τον αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα (125-127). Μερικές περιπτώσεις ασθενών με ΑΟ τύπου II, οφείλονται σε μωσαϊκισμό των κυττάρων της γαμετικής σειράς σε ένα από τους γονείς (126,127). Το ποσοστό επανεμφάνισης σε αδέλφια της ίδιας οικογένειας είναι 6 - 7% (126,127).

Διατυπώθηκε η άποψη, ότι μπορεί να υπάρχουν διαφορετικές κλινικές μορφές του τύπου II της ΑΟ (128). Αποτελεί την πιο σοβαρή, από άποψη βαρύτητας, μορφή της ΑΟ και επηρεάζει ένα στα 20,000-60,000 παιδιά (120). Συχνά υπάρχει προωρότητα και ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης. Τα νεογνά έχουν μαλακά οστά κρανίου, τριγωνικό σχήμα προσώπου, κυανή απόχρωση σκληρού χιτώνα οφθαλμών και γαμψή μύτη. Τα κύρια χαρακτηριστικά ευρήματα είναι ο στενός θωρακικός κλωβός, τα κοντά και παραμορφωμένα άκρα με πολλαπλά κατάγματα και η τυπική βατραχοειδής στάση σώματος. Το βάρος σώματος και το μήκος κατά τη γέννηση βρίσκονται κάτω από την πέμπτη εκατοστιαία θέση στις καμπύλες ανάπτυξης (128). Αρκετά κλινικά σημεία συνηγορούν, ότι τα νεογνά με ΑΟ τύπου II βρίσκονται σε συνεχές άλγος. Μπορεί να εμφανίζουν υπερβολική εφίδρωση, ωχρότητα, να δείχνουν αγωνία κατά τη σωματική επαφή και η κίνηση των άκρων τους, λόγω των πολλαπλών καταγμάτων, είναι περιορισμένη. Ο τύπος II κατά την περιγεννητική περίοδο καταλήγει σε θάνατο, λόγω των διαμαρτιών ή των αιμορραγιών του κεντρικού νευρικού συστήματος (129) και της ιδιαίτερα αυξημένης ευθραυστότητας των πλευρών ενδομήτρια και της πνευμονικής υποπλασίας (130), από αναπνευστική ή/και καρδιακή ανεπάρκεια. Το ένα πέμπτο των νεογνών με ΑΟ τύπου II είναι θνησιγενές και το 90% πεθαίνουν μέχρι την ηλικία των τεσσάρων εβδομάδων (128). Η επιβίωση μετά το πρώτο έτος ζωής είναι εξαιρετικά σπάνια (126). Η αναγνώριση της νόσου προγεννητικά, έχει ως αποτέλεσμα την επιλογή της διακοπής της κύησης και τη μειωμένη συχνότητα γεννήσεων στις αναπτυγμένες χώρες (4,10).

Οι οστικές αλλαγές είναι εμφανείς στην εμβρυική υπερηχογραφική μελέτη από τη 13^η εβδομάδα κύησης (10,124,131). Περιλαμβάνουν κοντά θρυμματισμένα μακρά οστά άκρων, κύρτωση ή τοξοειδή παραμόρφωση των μακρών οστών, μειωμένη οστεοποίηση του κρανίου και πολλαπλά κατάγματα των πλευρών με σχηματισμό πώρων.

Χρησιμοποιώντας ακτινολογικά κριτήρια, οι Sillence και συν. (128) υποδιαίρεσαν τους ασθενείς με ΑΟ τύπου II σε τρεις ομάδες. Στην ομάδα Α, η οποία απαντάται πιο συχνά, παρουσιάζει κοντά, ευρέα μηριαία οστά, με καμπύλες σαν κύματα και οζίδια στις πλευρές, λόγω των πολλαπλών καταγμάτων. Στην ομάδα Β, η οποία επίσης χαρακτηρίζεται από κοντά, ευρέα μηριαία οστά σαν φυσαρμόνικα, αλλά με φυσιολογικές πλευρές ή

πλευρές με ελάχιστα κατάγματα. Στην ομάδα C, η οποία εμφανίζει μακριά λεπτά οστά και λεπτές πλευρές με οζίδια.

Η θεραπεία με κυκλική ενδοφλέβια χορήγηση παμιδρονάτης δεν συνιστάται, γιατί ο οστικός σχηματισμός είναι εξαιρετικά παθολογικός και ο περιορισμός στην κίνηση των αρθρώσεων είναι σοβαρός. Ουσιαστικά δεν υπάρχει πιθανότητα φυσιολογικής ζωής στην παιδική ηλικία (52). Η χορήγηση αναλγητικών ή μορφίνης υποδόρια βοηθούν στην ανακούφιση του πόνου και στη βελτίωση της αναπνοής των ασθενών με ΑΟ τύπου II (52).

7.3. ΤΥΠΟΣ III

Ο τύπος III της ΑΟ (OMIM 259420) αποτελεί βαριά μορφή ΑΟ που επιτρέπει, ωστόσο, στον ασθενή να επιβιώνει στη νεογνική ηλικία. Στις περισσότερες περιπτώσεις οφείλεται σε μεταλλάξεις των γονιδίων COL1A1 ή COL1A2 και κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα (119,132). Εμφανίζεται σε ποσοστό περίπου 20% όλων των ασθενών με ΑΟ (133).

Η προγεννητική διάγνωση υπερηχογραφικά είναι δύσκολη, αλλά μερικές φορές εφικτή (134). Οι ασθενείς με ΑΟ τύπου III παρουσιάζουν ενδομήτρια κατάγματα που προκαλούν σοβαρή προοδευτική σκελετική παραμόρφωση από τη γέννηση. Οι περισσότεροι ασθενείς έχουν ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης που συνεχίζεται στην παιδική ηλικία, με αποτέλεσμα πολύ κοντό ανάστημα (121). Σημαντικό ποσοστό ασθενών έχουν μεγάλο και ασύμμετρο κεφάλι, με τριγωνικό πρόσωπο. Στη βρεφική ηλικία, ο σκληρός χιτώνας οφθαλμών έχει απαλή κυανή ή γκρι απόχρωση, αλλά αποκτά φυσιολογικό χρώμα στην εφηβεία (135). Ατελής οδοντιογένεση του νεογνού φραγμού υπάρχει στο 80% και καθυστέρηση στην οδοντική ανάπτυξη στο 21% των ασθενών με ΑΟ τύπου III (136). Η οδοντική ανωμαλία σύγκλεισης τάξης III κατά Angel παρατηρείται στο 80% των ασθενών (127).

Μέχρι την ηλικία των 10 ετών ο αριθμός των καταγμάτων και οι σκελετικές διαταραχές σχεδόν δεν διαφέρουν στους τύπους III και IV της ΑΟ (121). Περίπου 30% των ασθενών εμφανίζουν υποτροπιάζοντα κοιλιακά άλγη, λόγω της χρόνιας δυσκοιλιότητας και της παραμόρφωσης της πυέλου με σοβαρή αρθροκατάδυση (137). Συγγενείς καρδιοπάθειες,

νεφρασβέστωση ή νεφρολιθίαση, όπως και υπερασβεστιουρία μπορεί να παρατηρηθούν στους ασθενείς με ΑΟ τύπου ΙΙΙ (121,138).

Τα αναπτυξιακά κινητικά ορόσημα στους ασθενείς με ΑΟ τύπου ΙΙΙ υπολείπονται σημαντικά συγκριτικά με τους τύπους Ι και ΙV (139). Το βρέφος που μπορεί να καθίσει σε ηλικία μεταξύ εννέα και 10 μηνών, πιθανόν θα περπατήσει χωρίς υποστήριξη (140,141). Στη μελέτη των Engelbert και συν. (142), το 27% των παιδιών με ΑΟ τύπου ΙΙΙ βάδιζε με βακτηρίες, ενώ το 45% χρησιμοποιούσε αναπηρικό αμαξίδιο. Τα περισσότερα παιδιά με αυτόνομη βάδιση έχουν φτωχή ευθυγράμμιση της άρθρωσης, φτωχή ισορροπία και χαμηλή αντοχή. Η κάμψη και η γωνιώδης παραμόρφωση των μακρών οστών και η παραμόρφωση της πυέλου εμποδίζουν τη βάδιση χωρίς υποστήριξη. Η χαλαρότητα των αρθρώσεων οδηγεί σε υπερέκταση των άκρων και σε βλαιογονία και βλαιοποδία. Υπάρχει επίσης, μυϊκή αδυναμία και μυϊκή ανισορροπία στην άρθρωση του ισχίου (140). Η χαμηλή οστική πυκνότητα και η υπερελαστικότητα των αρθρώσεων οδηγούν σε κυφωσκολίωση και παραμορφώσεις του θωρακικού κλωβού. Τα ακτινογραφικά ευρήματα με έξι ή περισσότερους σπονδύλους να παρουσιάζουν αμφίκοιλο σχήμα πριν την εφηβεία αποτελεί ένδειξη ότι μπορεί να αναπτυχθεί σοβαρού βαθμού σκολίωση (143). Η σκολίωση της θωρακικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης με γωνία καμπύλης ή γωνία Cobb σκολίωσης μεγαλύτερη από 60° έχει σοβαρή επίπτωση στην αναπνευστική λειτουργία (144). Πολλαπλά μικροκατάγματα των σπονδυλικών σωμάτων οδηγούν σε περαιτέρω παραμόρφωση, προκαλώντας βλάβη των επιφυσιακών πλακών των σπονδυλικών σωμάτων (145). Το άλγος στην οσφυϊκή χώρα οφείλεται σε συμπτωτικά κατάγματα των σπονδύλων μετά από μικροτραυματισμό. Επιπλέον επιπλοκές αποτελούν η σπονδυλόλυση και η σπονδυλολίση. Η αστάθεια της κρανιοαυχενικής συμβολής οδηγεί σε εντύπωμα της βάσης του κρανίου, προκαλώντας σοβαρές νευρολογικές επιπλοκές (145-147). Η γωνιώδης παραμόρφωση των μακρών οστών οδηγεί σε περαιτέρω παθολογικά κατάγματα. Επαναλαμβανόμενα μικροκατάγματα των επιφυσιακών πλακών εμφανίζονται μέχρι την ηλικία των δύο ετών, προκαλούν κυστικούς σχηματισμούς στις επιφύσεις και μεταφύσεις των μακρών οστών (εικόνα «ποπ κορν») και εμποδίζουν την ανάπτυξη (148). Ο ρυθμός ανάπτυξης μειώνεται σημαντικά από τη γέννηση μέχρι την ηλικία των επτά ετών και μετά διακόπτεται (121). Το

κρανίο έχει πολλαπλά βορμιανά οστάρια, παρόλο που μπορεί να μην είναι εμφανή από τη γέννηση (4,22,149,150).

Η ποιότητα ζωής των ασθενών με ΑΟ τύπου ΙΙΙ σχετίζεται με το βαθμό των παραμορφώσεων. Οι ασθενείς εκφράζουν ανησυχία για την εμφάνιση τους, ιδιαίτερα κατά την περίοδο της εφηβείας κι εμφανίζουν κατάθλιψη στην ενήλικη ζωή (151). Η αυξημένη θνησιμότητα οφείλεται σε αναπνευστική ανεπάρκεια, λόγω των πολλαπλών καταγμάτων και της παραμόρφωσης του θωρακικού κλωβού και σε νευρολογικές επιπλοκές, λόγω του εντυπώματος της βάσης του κρανίου ή τραυματισμού (146,152). Το ποσοστό επιβίωσης είναι υψηλότερο πριν από την ηλικία των 10 ετών και οι ασθενείς που επιβιώνουν μετά την ηλικία αυτή έχουν καλύτερη πρόγνωση (153). Στο παρελθόν, σχεδόν τα δύο τρίτα των ασθενών πέθαιναν μέχρι το τέλος της δεύτερης δεκαετίας ζωής.

Με τις παρούσες θεραπευτικές επιλογές, όπως η κυκλική ενδοφλέβια χορήγηση παμιδρονάτης από την παιδική ηλικία, αναμένεται ότι οι περισσότεροι ασθενείς θα επιβιώσουν στην ενήλικη ζωή. Πολλές μελέτες από κέντρα με εμπειρία στη διαχείριση των ασθενών με βαριά μορφή ΑΟ, αναφέρουν ότι με την κυκλική ενδοφλέβια χορήγηση παμιδρονάτης από την ηλικία των τριών ετών μειώνεται η συχνότητα των καταγμάτων και οι ασθενείς έχουν σχεδόν φυσιολογικό ρυθμό ανάπτυξης (154-157). Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρονται από τους Alcausin και συν. (158) επιβεβαιώνοντας, ότι η θεραπεία είναι καλά ανεκτή από τους ασθενείς και σχετίζεται με αύξηση της οστικής πυκνότητας, μείωση της συχνότητας των καταγμάτων και βελτίωση του σχήματος των σπονδύλων.

7.4. ΤΥΠΟΣ IV

Ο τύπος IV της ΑΟ (OMIM 166220) από άποψη βαρύτητας βρίσκεται ανάμεσα στους τύπους I και ΙΙΙ. Οφείλεται σε ετεροζυγωτική μεταλλαγή των γονιδίων COL1A1 ή COL1A2 και συνήθως κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα (119).

Διαφέρει από τον τύπο I της ΑΟ, διότι έχει φυσιολογικό χρώμα σκληρού χιτώνα οφθαλμών ή απαλή απόχρωση γκρι, κοντό ανάστημα και συχνά ατελή οδοντινογένεση. Συνήθως δεν υπάρχει ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, ωστόσο ο ρυθμός ανάπτυξης μετά τη γέννηση είναι ελαττωμένος (121).

Η ΑΟ τύπου IV υποδιαιρείται σε ομάδα Α και Β, ανάλογα με την παρουσία ή όχι ατελούς οδοντινογένεσης (159). Η οδοντική ανωμαλία σύγκλεισης τάξης ΙΙΙ κατά Angel παρατηρείται στο 70% και αύξηση στην οδοντική ανάπτυξη στο 23% των ασθενών με ΑΟ τύπου IV (136). Απώλεια ακοής έχουν μερικές μόνο οικογένειες. Μικρό ποσοστό παιδιών έχουν κατάγματα και οστικές παραμορφώσεις στη γέννηση. Η συχνότητα εμφάνισης των καταγμάτων είναι, συνήθως, υψηλή από την παιδική μέχρι την εφηβική ηλικία και μετά αυξάνεται και πάλι σε μεγαλύτερη ηλικία.

Στον τύπο IV, δημιουργούνται παραμορφώσεις των άνω και κάτω άκρων τα πρώτα 10 έτη ζωής (121). Καθυστέρηση στην κινητική ανάπτυξη παρατηρείται μετά το ορόσημο «κάθεται χωρίς υποστήριξη» (160). Σύμφωνα με μελέτη σε 18 ασθενείς (142), η βάδιση στην κοινότητα είναι δυνατή στο 26% των ασθενών, ενώ το 57% είναι ικανό για βάδιση στο σπίτι χωρίς υποστήριξη. Η προοδευτική παραμόρφωση της σπονδυλικής στήλης προκαλεί απώλεια της βάδισης, αυξάνοντας τη χρήση αναπηρικού αμαξιδίου (142). Στο ένα τρίτο των ασθενών, υπάρχει προοδευτική κυφωσκολίωση, η οποία συχνά οδηγεί σε σοβαρές καρδιοπνευμονικές και νευρολογικές επιπλοκές. Το εντύπωμα της βάσης του κρανίου παρατηρείται στο 71% των ασθενών με ΑΟ τύπου IV Β και 50% των ασθενών εμφανίζουν σημεία συμπίεσης των δομών του οπίσθιου κρανιακού βόθρου (146). Πρώιμες εκδηλώσεις του εντυπώματος της βάσης του κρανίου αποτελούν η υποτονία ή ο επικοινωνών υδροκέφαλος, οι οποίες αναπτύσσονται μέχρι την ηλικία των πέντε ετών (145). Το προσδόκιμο επιβίωσης επηρεάζεται ελάχιστα στους ασθενείς με ΑΟ τύπου IV (152,161).

7.5. ΤΥΠΟΣ V

Ο τύπος V της ΑΟ (OMIM 610967) χαρακτηρίζεται από μέτρια ως σοβαρού βαθμού ευθραυστότητα των οστών, χαμηλή οστική πυκνότητα και συχνή δημιουργία υπερπλαστικών πόρων μετά από επούλωση καταγμάτων ή διορθωτική επέμβαση (28).

Αρχικά, καθορίστηκε από τους Battle και Shattock (162), ως τύπος ΑΟ με προοδευτική ασβεστοποίηση της μεσόστες μεμβράνης μεταξύ της ωλένης και της κερκίδας, η οποία περιορίζει τον πλήρη πρηγισμό και υπτιασμό του αντιβραχίου και μπορεί να οδηγήσει σε εξάρθρωση της κεφαλής της κερκίδας (28).

Αργότερα, αναγνωρίσθηκε η αυξημένη τάση για δημιουργία υπερπλαστικού πόρου, ο οποίος μπορεί να μιμηθεί οστεοσάρκωμα. Σε αμφίβολες περιπτώσεις, η μαγνητική και η αξονική τομογραφία μπορούν να ξεχωρίσουν τις δύο αυτές οντότητες (163,164). Ο υπερπλαστικός πόρος χαρακτηρίζεται από οίδημα και άλγος στην περιοχή του κατάγματος. Η χορήγηση της ινδομεθακίνης προτείνεται για την αναστολή της εξέλιξης του πόρου, παρόλο που δεν αναφέρεται σε τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη (28,165).

Ακτινολογικό εύρημα σε ασθενείς νεαρής ηλικίας αποτελεί η πυκνή ζώνη μετάφυσης στα μακρά οστά αμέσως μετά την επιφυσιακή πλάκα. Οι ασθενείς δεν έχουν κυανό σκληρό χιτώνα οφθαλμών ή ατελή οδοντιογένεση.

Η ιστομορφομετρική ανάλυση με βιοψία της λαγόνιας ακρολοφίας δείχνει ακανόνιστη διάταξη των οστικών πεταλίων, σαν δίκτυ και καταστολή της οστικής κατασκευής (28).

Σε ανάλυση του γενωμικού DNA, δεν βρέθηκε μεταλλαγή στη δομή των δύο γονιδίων που κωδικοποιούν το κολλαγόνο τύπου I (28). Οι Cho και συν. (56) ταυτοποίησαν την υπεύθυνη μεταλλαγή για τον τύπο V, ο οποίος προκαλείται από ετεροζυγωτική μεταλλαγή στο γονίδιο IFITM5, το οποίο κωδικοποιεί την πρωτεΐνη IFTM5 (interferon-induced transmembrane protein-5) (γνωστή και ως πρωτεΐνη BRIL – Bone-restricted IFITM-like) και βρίσκεται στο χρωμόσωμα 11p15. Στους ασθενείς με θετικό οικογενειακό ιστορικό, υπάρχει κληρονομικότητα με τον αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα.

Οι Rauch και συν. (103) αναφέρουν, ότι η μεταλλαγή στο γονίδιο IFITM5 οδηγεί στην παράδοση συνύπαρξη της ακανόνιστης περιοστικής οστεογένεσης (υπερπλαστικός πόρος) και της έλλειψης οστικού σχηματισμού σε δοκιδώδες οστό.

Οι ασθενείς με AO τύπου V αποτελούν το 4-5% όλων των ασθενών με AO (3).

7.6. ΤΥΠΟΣ VI

Ο τύπος VI της AO (OMIM 613982) αποτελεί μέτρια ως σοβαρής βαρύτητας μορφή AO (29). Προκαλείται από ομόζυγη ή σύνθετη ετεροζυγωτική μεταλλαγή στο γονίδιο SERPINF1, το οποίο κωδικοποιεί τον παράγοντα PEDF και βρίσκεται στο

χρωμόσωμα 17p13.3 (101,102,106,166). Κληρονομείται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα (102).

Ο τύπος VI κλινικά και ιστολογικά διαφέρει από τον τύπο V. Οι ασθενείς με ΑΟ τύπου VI έχουν κοντό ανάστημα, χαλαρότητα των συνδέσμων και φυσιολογική ή απαλή κυανή απόχρωση σκληρού χιτώνα οφθαλμών και φυσιολογική οδοντινογένεση (29). Οι ασθενείς εμφανίζουν κατάγματα, όταν αρχίζουν να στέκονται στη βρεφική και νηπιακή ηλικία, με προοδευτική παραμόρφωση των μακρών οστών, κλινική εικόνα παρόμοια με αυτήν του τύπου III ΑΟ (102).

Τα ιστολογικά ευρήματα από τη βιοψία της λαγόνιας ακρολοφίας περιλαμβάνουν μη φυσιολογική διάταξη των οστικών πεταλίων, με παραγωγή εικόνας στο πολωτικό μικροσκόπιο, σαν λέπια ψαριού και μειωμένο όγκο επιμεταλλωμένου οστού, λόγω αυξημένου όγκου οστεοειδούς (29).

7.7. ΤΥΠΟΣ VII

Ο τύπος VII της ΑΟ (OMIM 610682) αποτελεί βαριά μορφή ΑΟ ή μορφή που καταλήγει σε θάνατο και κληρονομείται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα (30,48). Προκαλείται από ομόζυγη ή σύνθετη ετεροζυγωτική μεταλλαγή στο γονίδιο CRTAP, που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη CRTAP (cartilage associated protein) και βρίσκεται στο χρωμόσωμα 3p22 (48). Οι Barnes και συν. (48) εκτιμούν ότι οι μεταλλαγές στο γονίδιο CRTAP προκαλούν 2-3% των περιπτώσεων με ΑΟ που καταλήγει σε θάνατο.

Ο τύπος VII, αρχικά, περιγράφηκε σε μια κοινότητα Ιθαγενών Αμερικανών στο βόρειο Κεμπέκ (30), με κλινικά χαρακτηριστικά τα πολλαπλά κατάγματα από τη γέννηση, τις παραμορφώσεις των κάτω άκρων, τις διαταραχές στην ανάπτυξη, την απαλή κυανή απόχρωση σκληρού χιτώνα οφθαλμών και τη φυσιολογική ακοή και οδοντινογένεση (30).

Υπάρχουν δύο εντυπωσιακά χαρακτηριστικά αυτού του φαινότυπου, η ραιβοποδία και τα κοντά βραχίονια και μηριαία οστά.

Η ραιβοποδία αναφέρεται στην ΑΟ, αλλά χωρίς να θεωρηθεί ως παθολογική σε κάποια από τις άλλες μορφές της ΑΟ (167). Το γεγονός, ότι η αμφοτερόπλευρη ραιβοποδία είναι εμφανής από τους πρώτους μήνες της βρεφικής ηλικίας, φαίνεται ότι το βάρος σώματος των

ασθενών αυτών δεν επηρεάζει τη δημιουργία της σκελετικής αυτής παραμόρφωσης (30). Αντίθετα, η ύπαρξη μεταλλαγής επηρεάζει τη χόνδρινη μορφογένεση (168) ή παρεμβαίνει στην ανάπτυξη της άπω επίφυσης του μηριαίου οστού.

Η βράχυνση του εγγύς τμήματος των μακρών οστών των άνω και κάτω άκρων είναι το αποτέλεσμα της παθολογικής αργής ανάπτυξης των βραχιονίων και μηριαίων οστών, που οφείλεται επίσης στην ύπαρξη μεταλλαγής (30).

Η ιστομορφομετρική ανάλυση με βιοψία της λαγόνιας ακρολοφίας δείχνει μείωση του αριθμού των οστικών δοκίδων, αύξηση της οστικής ανακατασκευής και διατήρηση της φυσιολογικής διάταξης των οστικών πεταλίων (30). Τα ιστομορφομετρικά ευρήματα είναι όμοια στον τύπο VII και στον τύπο I της ΑΟ (169). Αυτές οι παρατηρήσεις αναδεικνύουν, ότι οι εκδηλώσεις σε ιστικό επίπεδο δεν είναι ειδικές για μεταλλαγές στο κολλαγόνο τύπου I, αλλά μπορεί να είναι αποτέλεσμα μεταλλαγών και σε άλλα γονίδια (30).

7.8. ΤΥΠΟΣ VIII

Ο τύπος VIII της ΑΟ (OMIM 610915) προκαλείται από ομόζυγη ή σύνθετη ετεροζυγωτική μεταλλαγή στο γονίδιο LEPRE1, το οποίο κωδικοποιεί την πρωτεΐνη P3H1 και βρίσκεται στο χρωμόσωμα 1p32 (50). Αποτελεί βαριά μορφή ΑΟ ή μορφή που καταλήγει σε θάνατο και κληρονομείται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα (50,170,171).

Πιο συχνά η μεταλλαγή αυτή συναντάται στη Δυτική Αφρική (1.5%), σε Αφροαμερικανούς (0.4%) και σε Αφρικανούς της Καραϊβικής (1.2%) (50,80).

Τα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά του τύπου VIII επικαλύπτονται από τους τύπους II και III της ΑΟ, με κοντά τα μακριά οστά των άκρων, μεγάλη ανοικτή πρόσθια πηγή και πολύ χαμηλή οστική πυκνότητα. Ωστόσο, σε αντίθεση με την κυανή απόχρωση του σκληρού χιτώνα οφθαλμών, το τριγωνικό σχήμα προσώπου και τον στενό θωρακικό κλωβό που παρατηρούνται στους ασθενείς με τύπο II και III, οι ασθενείς με ΑΟ τύπου VIII έχουν λευκό σκληρό χιτώνα οφθαλμών, στρογγυλό σχήμα προσώπου και κοντό βαρελοειδή θώρακα. Όπως και στον τύπο VII, τα κοντά βραχιόνια και μηριαία οστά αποτελούν ιδιαίτερο χαρακτηριστικό

στον τύπο VIII. Οι ασθενείς με ΑΟ τύπου VIII εμφανίζουν πολλαπλά κατάγματα από τη γέννηση, σοβαρού βαθμού καθυστέρηση της ανάπτυξης και εξαιρετικά ανεπαρκή επιμετάλλωση του σκελετού (50).

7.9. ΤΥΠΟΣ IX

Ο τύπος IX της ΑΟ (OMIM 259440) προκαλείται από ομόζυγη ή σύνθετη ετεροζυγωτική μεταλλαγή στο γονίδιο PPIB, το οποίο κωδικοποιεί την πρωτεΐνη CyPB και βρίσκεται στο χρωμόσωμα 15q22 (84). Κληρονομείται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα (84).

Οι περιπτώσεις ασθενών με ΑΟ τύπου IX είναι σπάνιες, στη βιβλιογραφία αναφέρονται μόνο οκτώ περιπτώσεις και αφορούν, είτε σοβαρή μορφή ΑΟ ή μορφή που καταλήγει σε θάνατο (84-86). Οι ασθενείς με ΑΟ τύπου IX διαφέρουν από τους τύπους VII και VIII, γιατί δεν έχουν κοντά βραχιόνια και μηριαία οστά. Έχουν λευκό σκληρό χιτώνα οφθαλμών, φυσιολογική οδοντινογένεση, μέτρια κοντό ανάστημα και μπορεί να εμφανίζουν καθίζηση των σωμάτων των σπονδύλων (84).

7.10. ΤΥΠΟΣ X

Ο τύπος X της ΑΟ (OMIM 613848) κληρονομείται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και προκαλείται από ομόζυγη μεταλλαγή στο γονίδιο SERPINH, το οποίο κωδικοποιεί την πρωτεΐνη HSP47 και βρίσκεται στο χρωμόσωμα 11q13 (99).

Οι Christiansen και συν. (99) αναφέρουν παιδιά με βαριά μορφή ΑΟ, το οποίο έζησε μέχρι την ηλικία των τριών ετών και εμφάνιζε κυανή απόχρωση σκληρού χιτώνα οφθαλμών, ατελή οδοντινογένεση, πολλαπλές οστικές παραμορφώσεις και κατάγματα στα άνω και κάτω άκρα και πλευρές, καθώς και άλλα μη τυπικά χαρακτηριστικά ΑΟ, όπως πυλωρική στένωση, νεφρολιθίαση και χρόνια πνευμονοπάθεια μη καθορισμένης αιτιολογίας.

7.11. ΤΥΠΟΣ XI

Ο τύπος XI της ΑΟ (OMIM 610968) προκαλείται από ομόζυγη ή σύνθετη ετεροζυγωτική μεταλλαγή στο γονίδιο FKBP10, το οποίο

κωδικοποιεί την πρωτεΐνη FKBP65 και βρίσκεται στο χρωμόσωμα 17q21 (91). Οι Alanay και συν. (91) επιβεβαίωσαν την κληρονομικότητα με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα σε πέντε οικογένειες από την Τουρκία και σε μία οικογένεια από το Μεξικό.

Οι ασθενείς με ΑΟ τύπου XI εμφανίζουν μέτριας βαρύτητας συμπτώματα, με κοντό ανάστημα και δυνατότητα κινητοποίησης ως προοδευτική σκελετική παραμόρφωση, με κατάγματα μακρών οστών, πλατυσπονδυλία και σκολίωση. Όλοι οι ασθενείς έχουν λευκό σκληρό χιτώνα οφθαλμών και φυσιολογική οδοντινογένεση (91,92).

7.12. ΤΥΠΟΣ XII

Ο τύπος XII της ΑΟ (OMIM 613849) προκαλείται από ομόζυγη μεταλλαγή στο γονίδιο SP7, το οποίο κωδικοποιεί την πρωτεΐνη Osx και βρίσκεται στο χρωμόσωμα 12q13 (172). Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ένας μόνο ασθενής Αιγυπτιακής καταγωγής (172).

Ο τύπος XII κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και χαρακτηρίζεται από πολλαπλά κατάγματα, ήπιες σκελετικές παραμορφώσεις και χαμηλή οστική πυκνότητα. Οι ασθενείς έχουν καθυστερημένη ανατολή δοντιών, δεν παρουσιάζουν ατελή οδοντινογένεση κι έχουν φυσιολογική ακοή και λευκό σκληρό χιτώνα οφθαλμών (172).

7.13. ΤΥΠΟΣ XIII

Ο τύπος XIII της ΑΟ (OMIM 614856) προκαλείται από ομόζυγη ή σύνθετη ετεροζυγωτική μεταλλαγή στο γονίδιο BMP1, το οποίο κωδικοποιεί την πρωτεΐνη BMP1 και βρίσκεται στο χρωμόσωμα 8p21 (77).

Οι Martinez-Glez και συν. (77) περιέγραψαν τον τύπο XIII, ο οποίος κληρονομείται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και χαρακτηρίζεται από απαλή κυανή απόχρωση σκληρού χιτώνα οφθαλμών, φυσιολογική οδοντινογένεση, σοβαρή καθυστέρηση της ανάπτυξης, οριακά χαμηλή οστική πυκνότητα, εμφάνιση 10-15 καταγμάτων κάθε έτος στα άνω και κάτω άκρα και σοβαρού βαθμού σκελετική παραμόρφωση.

7.14. ΤΥΠΟΣ XIV

Ο τύπος XIV της ΑΟ (OMIM 615066) κληρονομείται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και προκαλείται από ομόζυγη μεταλλαγή στο γονίδιο TMEM38B, το οποίο κωδικοποιεί την πρωτεΐνη TRIC-B και βρίσκεται στο χρωμόσωμα 9q31 (87-89).

Ο τύπος XIV περιγράφηκε σε ασθενείς Αραβικής καταγωγής (87,88) και σε ένα κορίτσι ηλικίας 11 ετών Αλβανικής καταγωγής (89). Χαρακτηρίζεται από χαμηλή οστική πυκνότητα, πολλαπλά κατάγματα μακρών οστών από τη γέννηση, τοξοειδή παραμόρφωση των μακρών οστών και δεν υπάρχει πλατυσπονδυλία. Παρατηρείται, επίσης, κυανή απόχρωση σκληρού χιτώνα οφθαλμών, φυσιολογική οδοντινογένεση και ακοή.

7.15. ΤΥΠΟΣ XV

Ο τύπος XV της ΑΟ (OMIM 615220) προκαλείται από ομόζυγη ή σύνθετη ετεροζυγωτική μεταλλαγή στο γονίδιο WNT1, το οποίο κωδικοποιεί την πρωτεΐνη WNT1 και βρίσκεται στο χρωμόσωμα 12q13 (111-113,173,174). Κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και αποτελεί βαριά μορφή ΑΟ.

Οι ασθενείς με ΑΟ τύπου XV έχουν κοντό ανάστημα, εμφανίζουν συχνά κατάγματα και μερικοί έχουν κυανή απόχρωση σκληρού χιτώνα οφθαλμών. Η ανάπτυξη των δοντιών είναι φυσιολογική και δεν έχουν απώλεια ακοής. Αρκετοί από τους ασθενείς έχουν διαμαρτίες της διάπλασης του εγκεφάλου (113).

7.16. ΤΥΠΟΣ XVI

Ο τύπος XVI της ΑΟ (OMIM 616229) προκαλείται από έλλειψη του γονιδίου CREB3L1, το οποίο κωδικοποιεί την πρωτεΐνη OASIS και βρίσκεται στο χρωμόσωμα 11p11 (116).

Οι Symoens και συν. (116) αναφέρουν μία μόνο οικογένεια Τουρκικής καταγωγής, στην οποία δύο αδέρφια είχαν ΑΟ.

7.17. ΤΥΠΟΣ XVII

Ο τύπος XVII της ΑΟ (OMIM 616507) προκαλείται από ομόζυγη μεταλλαγή στο γονίδιο SPARC, το οποίο κωδικοποιεί την πρωτεΐνη SPARC (secreted protein acidic and rich in cysteine) και βρίσκεται στο χρωμόσωμα 5q33 (175).

Η SPARC, γνωστή και ως οστεονεκτίνη ή BM-40 (basement-membrane protein 40) παράγεται στους οστεοβλάστες, αλλά και σε άλλους ιστούς. Ρυθμίζει την οστική ανακατασκευή και τον πολλαπλασιασμό των αρχέγονων μεσεγχυματικών κυττάρων αλλά και τη διαφοροποίηση τους προς οστεοβλάστες. Η σύνδεση της οστεονεκτίνης στο κολλαγόνο τύπου I αυξάνει τη συγγένεια του με κρυστάλλους υδροξυαπατίτη και ελεύθερα ιόντα ασβεστίου και δίνει το έναυσμα για την έναρξη της επιμετάλλωσης του οστού (176).

Οι Mendoza-Londono και συν. (175) αναφέρουν δύο κορίτσια από διαφορετικές οικογένειες, με κλινική διάγνωση ΑΟ τύπου IV, στις οποίες ταυτοποιήθηκε μεταλλαγή στο γονίδιο SPARC.

8. ΕΞΩΣΚΕΛΕΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΑΤΕΛΟΥΣ ΟΣΤΕΟΓΕΝΕΣΗΣ

8.1. Κυανός σκληρός χιτώνας οφθαλμών

Η κυανή απόχρωση του σκληρού χιτώνα οφθαλμών είναι ένα ιδιαίτερο χαρακτηριστικό στην ΑΟ. Τα άτομα με ΑΟ τύπου I έχουν ευδιάκριτο κυανό σκληρό χιτώνα οφθαλμών, που παραμένει έντονα κυανός σε όλη τους τη ζωή, σε αντίθεση με τον σκληρό χιτώνα οφθαλμών στους τύπους III και IV της ΑΟ, ο οποίος μπορεί να έχει κυανή απόχρωση στη γέννηση και μέχρι και την παιδική ηλικία (135).

Οι Kaiser-Kupfer και συν. (177) σε μία ετερογενή ομάδα από 16 ασθενείς με ΑΟ βρήκαν μειωμένη οφθαλμική ακαμψία, μικρή διάμετρο κερατοειδούς και μικρό μήκος βολβού οφθαλμού. Δεν υπήρχε συσχέτιση ανάμεσα στην οφθαλμική ακαμψία και στην κυανή απόχρωση του σκληρού χιτώνα οφθαλμού. Το πάχος του κεντρικού κερατοειδή βρέθηκε να είναι σημαντικά μικρότερο σε 53 ασθενείς με ΑΟ, συγκριτικά με 35 ασθενείς με ωτοσκλήρυνση και με 35 άτομα της ομάδας ελέγχου (178). Οι Hartikka και συν. (179) βρήκαν ότι ασθενείς με

μεταλλαγές στο γονίδιο COL1A1 είχαν συχνότερα κυανό σκληρό χιτώνα οφθαλμού σε σχέση με ασθενείς με μεταλλαγές στο γονίδιο COL1A2. Επίσης, οι τελευταίοι είχαν χαμηλότερο ύψος από τους πρώτους.

8.2. Καρδιαγγειακές διαταραχές

Η συχνότητα των καρδιαγγειακών διαταραχών στα άτομα με ΑΟ είναι άγνωστη. Υπάρχουν λίγες μελέτες σε ότι αφορά στις καρδιαγγειακές διαταραχές και αναφέρονται σε περιορισμένο αριθμό ατόμων με ΑΟ που ανήκουν σε ετερογενή ομάδα (122,180-184). Οι περισσότερες από τις μελέτες αφορούσαν ενήλικες με ΑΟ με διάφορα αποτελέσματα (185-189).

Τα πιο συχνά ευρήματα από το καρδιαγγειακό σύστημα είναι οι δυσλειτουργίες στις βαλβίδες και η διάταση της ρίζας της αορτής (122,181-184). Ανευρίσκονται ανεπάρκεια της αορτικής και της μιτροειδούς βαλβίδας, η συχνότητα των οποίων είναι άγνωστη συγκριτικά με άλλες διαταραχές του κολλαγόνου, όπως τα σύνδρομα Marfan και Ehlers-Danlos (190,191). Σημειώνεται, ότι το κολλαγόνο τύπου I αντιπροσωπεύει περίπου το 75% του συνολικού κολλαγόνου στο μυοκάρδιο των ενηλίκων (192), συμβάλλει στην αντοχή του τοιχώματος της αορτής (193,194), καθώς και στη δομή του τοιχώματος των αιμοφόρων αγγείων (192,195).

Η πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας αναγνωρίστηκε τόσο κλινικά, όσο και υπερηχοκαρδιογραφικά σε άτομα με ΑΟ με σχετικά μεγαλύτερη συχνότητα από την ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας. Η πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας είναι ένα από τα πιο συχνά χαρακτηριστικά των καρδιαγγειακών νοσημάτων, που κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα και εκφράζεται ανάλογα με την ηλικία (196,197).

Οι Hortop και συν. (122) μελέτησαν 109 άτομα με μη θανατηφόρα μορφή ΑΟ από 66 οικογένειες. Η συχνότητα της πρόπτωσης της μιτροειδούς βαλβίδας στα άτομα αυτά ηλικίας 15 ετών και άνω ήταν 6.9%, χωρίς σημαντική διαφορά από τη συχνότητα εμφάνισης 4% (198,199) και 8% (200) σε φυσιολογικούς ενήλικες. Οι παρατηρήσεις αυτές αυξάνουν την πιθανότητα η πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας στα άτομα με ΑΟ να αντιπροσωπεύει απλά την έκφραση από ένα χαρακτηριστικό που κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο, ότι ισχύει και για υγιή άτομα. Μεγαλύτερο δείγμα ατόμων με ΑΟ και

περαιτέρω ανάλυση της συχνότητας εμφάνισης της πρόπτωσης της μιτροειδούς βαλβίδας στα άτομα με ΑΟ και στα μη προσβεβλημένα μέλη της οικογένειας θα παρέχει πιο σαφή συσχέτιση.

Η διάταση της αορτικής ρίζας στους ασθενείς με ΑΟ είναι ήπια (122,183), μη εξελικτική, χωρίς περαιτέρω αύξηση της διαμέτρου της αορτικής ρίζας, συγκριτικά με τη σημαντική διάταση που παρατηρείται σε άλλες διαταραχές του συνδετικού ιστού, όπως το σύνδρομο Marfan (201).

Στη βιβλιογραφία αναφέρονται αρκετές περιπτώσεις ατόμων με ΑΟ και ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας που υποβλήθηκαν σε χειρουργική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας (202,203). Οι Byra και συν. (204) αναφέρουν επίσης πέντε ασθενείς με ΑΟ και αορτικό διαχωρισμό, ενώ αναφέρονται και μερικές περιπτώσεις ασθενών με ΑΟ και ανεπάρκεια της μιτροειδούς της βαλβίδας (203,205,206).

Οι Radunovic και συν. (188) μελέτησαν 99 ενήλικες με ΑΟ τύπου I, III ή IV. Τα κύρια ευρήματα ήταν αύξηση των διαστάσεων της αριστερής κοιλίας και του πάχους των τοιχωμάτων της συγκριτικά με τα άτομα της ομάδας ελέγχου. Οι ασθενείς με ΑΟ τύπου III ήταν πιο επιρρεπείς σε καρδιαγγειακές ανωμαλίες σε σχέση με ασθενείς τύπου I και IV, με σημαντικά πιο αυξημένες τις διαστάσεις της αριστερής κοιλίας και της διαμέτρου της αορτικής ρίζας. Παρόμοια ευρήματα αναφέρθηκαν από τους Vetter και συν. (207) σε παιδιά με ΑΟ, οι οποίοι εξέτασαν 18 παιδιά με ΑΟ τύπου I, 25 παιδιά με ΑΟ τύπου III και 15 παιδιά με ΑΟ που δεν ανήκαν σε κάποια από τις αρχικές κλινικές μορφές ΑΟ και βρήκαν διάταση της ανιούσας αορτής, καθώς και αυξημένο πάχος του μεσοκοιλιακού και του οπίσθιου τοιχώματος της αριστερής κοιλίας.

Ωστόσο, περιορισμένος αριθμός μελετών έχουν διεξαχθεί σε παιδιά με ΑΟ. Λαμβάνοντας υπόψη, ότι η καρδιαγγειακή συμμετοχή είναι μία από τις σημαντικότερες εξωσκελετικές εκδηλώσεις της νόσου, η μελέτη των Hamdollah και συν. (208) έγινε με σκοπό τη διερεύνηση της συχνότητας των καρδιαγγειακών ανωμαλιών σε 24 παιδιά με ΑΟ. Η συχνότητα των βαλβιδικών παθήσεων της καρδιάς και η διάταση της αορτικής ρίζας ήταν μεγαλύτερη σε παιδιά με ΑΟ σε σχέση με τα παιδιά της ομάδας ελέγχου.

Πρόσφατη μελέτη από τους Rush και συν. (209) αφορούσε σε 100 παιδιά με ΑΟ. Ακόμη και στις ήπιες μορφές ΑΟ υπήρχαν καρδιαγγειακές παθήσεις. Η διάταση της αορτής ήταν το κυρίαρχο

υπερηχοκαρδιογραφικό εύρημα, ενώ οι παθήσεις στις βαλβίδες δεν ήταν συχνές. Στον τύπο I, οι διαστάσεις της αορτικής βαλβίδας και της ανιούσας αορτής δεν διέφεραν από την ομάδα ελέγχου, ενώ οι διαστάσεις της αριστερής κοιλίας ήταν μεγαλύτερες. Αντίθετα, στους τύπους III και IV, οι διαστάσεις της αορτής ήταν μεγαλύτερες συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, αλλά το μέγεθος της αριστερής κοιλίας ήταν φυσιολογικό. Το μέγεθος της αορτής και της αριστερής κοιλίας στους τύπους I, III και IV φαίνεται να διαφέρουν με βάση το βιοχημικό μηχανισμό της νόσου.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, έχουν αναφερθεί η ταυτόχρονη εμφάνιση συγγενούς καρδιοπάθειας και ΑΟ, όπως ανωμαλία Ebstein (210), στένωση αορτικής βαλβίδας, έλλειμμα μεσοκοιλιακού διαφράγματος και τετραλογία Fallot (207).

Επίσης, οι Radunovic και συν. (211), σε μία μελέτη 99 ενηλίκων με ΑΟ που ανήκουν στους τύπους I, III και IV, αναφέρουν αυξημένες διαστάσεις της δεξιάς κοιλίας και της πνευμονικής αρτηρίας στον υπερηχοκαρδιογραφικό έλεγχο συγκριτικά με 52 άτομα της ομάδας ελέγχου. Στην ίδια μελέτη καταγράφηκε η παρουσία σκολίωσης και έγινε σπироμέτρηση σε 75 ασθενείς με ΑΟ. Δεν υπήρχε διαφορά στις μετρήσεις των διαστάσεων της δεξιάς κοιλίας και της πνευμονικής αρτηρίας στους ασθενείς με περιοριστικού τύπου πνευμονοπάθεια (11 ασθενείς) και στους ασθενείς με φυσιολογική αναπνευστική λειτουργία, ενώ σκολίωση παρατηρήθηκε σε 42 ασθενείς. Οι ασθενείς με ΑΟ τύπου III είχαν μεγαλύτερες διαστάσεις της δεξιάς κοιλίας και της πνευμονικής αρτηρίας συγκριτικά με τα άτομα της ομάδας ελέγχου και τους ασθενείς με ΑΟ τύπου I και IV. Η σκολίωση και η πνευμονοπάθεια δεν είχε επίδραση στο μέγεθος της δεξιάς κοιλίας σε αυτούς τους ασθενείς (211).

Οι Mayer και συν. (212), ανέφεραν μια γυναίκα 35 ετών που παρουσίασε αυτόματο διαχωρισμό της δεξιάς έσω καρωτίδας και της δεξιάς σπονδυλικής αρτηρίας μετά από κατάδυση. Δεν είχε προφανές τραύμα στο κεφάλι ή στην αυχενική μοίρα σπονδυλικής στήλης. Εμφάνιζε συχνά εκχυμώσεις και είχε κυανή απόχρωση σκληρού χιτώνα οφθαλμών, δεν είχε κατάγματα των οστών ή οδοντικά προβλήματα και δεν υπήρχε οικογενειακό ιστορικό αγγειοπάθειας. Η γενετική ανάλυση ανέδειξε ετερόζυγο μεταλλαγή στο γονίδιο COL1A1.

8.3. Αναπνευστικές διαταραχές

Οι καρδιοπνευμονικές επιπλοκές της ΑΟ είναι η κύρια αιτία θανάτου που σχετίζεται άμεσα με τη διαταραχή (152,213). Βρέφη με ΑΟ τύπου ΙΙ πεθαίνουν από αναπνευστική ανεπάρκεια ή πνευμονία (130,213). Παιδιά με ΑΟ τύπου ΙΙΙ εμφανίζουν καθίζηση των σπονδυλικών σωμάτων και κυφοσκολίωση, η οποία συμβάλλει σε περιοριστικού τύπου πνευμονοπάθεια. Αυτά τα χαρακτηριστικά του σκελετού, όπως επίσης και η χρήση αναπηρικού αμαξιδίου, λόγω του περιορισμού της κινητικότητας των ασθενών, προδιαθέτουν σε πολλαπλά επεισόδια πνευμονίας (144). Η πνευμονοπάθεια μπορεί να εξελιχθεί σε πνευμονική υπέρταση στη μέση ηλικία. Η αναπνευστική λειτουργία θα πρέπει να αξιολογείται τακτικά, αρχίζοντας από την παιδική ηλικία, για έγκαιρη διαχείριση με βρογχοδιασταλτικά φάρμακα. Η ανάγκη για χρόνια χορήγηση οξυγόνου μπορεί να αρχίσει στην εφηβική ηλικία, αλλά πιο συχνά συμβαίνει σε ηλικίες μεταξύ 40 και 50 ετών. Η πνευμονοπάθεια έχει υψηλή συσχέτιση με τη σκολίωση της θωρακικής μοίρας σπονδυλικής στήλης όταν η γωνία Cobb είναι μεγαλύτερη από 60° (144). Επιπλέον, παραμορφώσεις του στέρνου, όπως ο τροπιδοειδής θώρακας, ο οποίος υπάρχει συχνά στον τύπο ΙΙΙ της ΑΟ, διαταράσσουν τη συνεργασία των αναπνευστικών μυών και τον αερισμό των πνευμόνων (214).

Εκτός από τις εξωτερικές επιδράσεις στην αναπνευστική λειτουργία, υπάρχουν και οι ενδογενείς παράγοντες που προκύπτουν από τις μεταλλαγές στη σύνθεση του κολλαγόνου σε ασθενείς με ΑΟ. Μια μελέτη σε παιδιά με ΑΟ και δομικές μεταλλαγές στο κολλαγόνο, αλλά χωρίς σκολίωση ανέδειξε, ότι υπάρχει σημαντική πτώση στην ολική πνευμονική χωρητικότητα και στη ζωτική χωρητικότητα των πνευμόνων κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας, έστω και με βραδύτερο ρυθμό από ότι σε παιδιά με σκολίωση. Ο τύπος Ι ΑΟ δεν προκαλεί κάποια καρδιοπνευμονική δυσλειτουργία (215).

8.4. Ακοολογικές διαταραχές

Σε μια ετερογενή ομάδα ασθενών με ΑΟ, διαπιστώθηκε, ότι περίπου οι μισοί από αυτούς έχουν απώλεια ακοής, που αρχίζει από τη δεύτερη δεκαετία ζωής και είναι τύπου αγωγιμότητας (216,217) ή μικτού τύπου (217-219). Μεγαλύτερα σε ηλικία άτομα έχουν νευροαισθητήρια

απώλεια ακοής (216,217). Σημειώνεται, ότι η απώλεια ακοής διαφέρει από την ωτοσκλήρυνση.

Οι μετρήσεις για τον έλεγχο της ακοής με το τυμπανόγραμμα και τα ακουστικά αντανakλαστικά που πραγματοποιήθηκαν σε 201 ασθενείς με ΑΟ ανέδειξαν στο 39% των ασθενών απώλεια ακοής τύπου αγωγιμότητας ή μικτού τύπου, ενώ το 11% είχε νευροαισθητήρια βαρηκοΐα. Οι δύο πρώτοι τύποι βαρηκοΐας πιθανόν να οφείλονταν στην καθήλωση του αναβολέα και σε μερικές περιπτώσεις στην ασυνέχεια των ακουστικών οσταρίων, λόγω απλασίας ή κατάγματος των σκελών του αναβολέα (217). Σε μία μόνο μελέτη των Shapiro και συν. (220), η πλειονότητα των ασθενών είχε νευροαισθητήρια διαταραχή ακοής. Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 55 ασθενείς με ΑΟ, 92 μη προσβεβλημένα άτομα οικογενειών με ΑΟ και 43 άτομα της ομάδας ελέγχου. Τα άτομα της μελέτης χωρίστηκαν σε δύο ηλικιακές ομάδες, μικρότερη και μεγαλύτερη των 30 ετών. Βρέθηκε, ότι η απώλεια της ακοής ήταν πιο συχνά νευροαισθητήριου τύπου στο 49% των ατόμων ηλικίας μικρότερης των 30 ετών με ΑΟ και στο 94% των ατόμων ηλικίας μεγαλύτερης των 30 ετών με ΑΟ. Έτσι, αυτός ο τύπος της βαρηκοΐας θεωρήθηκε χαρακτηριστικό για την ΑΟ και παρατηρήθηκε στο 47% των ασθενών με ΑΟ όλων των ηλικιών, στο 42 % των μη προσβεβλημένων ατόμων οικογενειών με ΑΟ και στο 5% των ατόμων της ομάδας ελέγχου.

Η συχνότητα εμφάνισης, ο τύπος ή η βαρύτητα της βαρηκοΐας δεν συσχετίζονται με άλλα κλινικά χαρακτηριστικά της ΑΟ, όπως αναφέρεται σε μια εθνική έρευνα από τους Kuwila και συν. (218). Παρόμοια αποτελέσματα διατυπώθηκαν μετά από εξέταση της ακοής σε 184 ασθενείς με ΑΟ (τύπος I: 154, τύπος III: 4, τύπος IV: 26 ασθενείς), ηλικίας μεταξύ τριών και 89 ετών, με μεταλλαγή σε ένα από τα δύο γονίδια COL1A1 και COL1A2, από 89 διαφορετικές οικογένειες. Απώλεια ακοής διαγνώστηκε στο 48.4% των ασθενών, με αυξημένη συχνότητα σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας. Ήταν κυρίως μικτού τύπου απώλεια ακοής (27.5%), με μικρότερο ποσοστό τύπου αγωγιμότητας (8.4%) ή νευροαισθητήριου (12.5%). Δεν βρέθηκε συσχέτιση ανάμεσα στο είδος της μεταλλαγής και της εμφάνισης, του τύπου ή της βαρύτητας της βαρηκοΐας. Ασθενείς με ΑΟ από την ίδια οικογένεια είχαν διαφορετικά ακοολογικά ευρήματα, τα οποία μπορεί να αποδοθούν μερικώς στη διαφορετική ηλικία. Η μελέτη επιβεβαιώνει, ότι υπάρχει ισχυρή ποικιλομορφία στην απώλεια ακοής σε ασθενείς με ΑΟ

της ίδιας οικογένειας. Μεταλλαγές σε άλλα γονίδια πιθανόν να είναι υπεύθυνα για την απώλεια της ακοής σε ασθενείς με ΑΟ (219).

Αντίθετα, σε μια μεγάλη έρευνα που περιλάμβανε 1394 ασθενείς με ΑΟ, η απώλεια ακοής ήταν λιγότερο συχνή στο τύπο IV από ότι στον τύπο I (221).

Οι γυναίκες φάνηκε να επηρεάζονται δύο φορές πιο συχνά από τους άνδρες (222). Η απώλεια ακοής μπορεί επίσης να προκύψει στην παιδική ηλικία. Στη Φινλανδία το 2000 καταγράφηκαν 254 ασθενείς με ΑΟ που αντιστοιχεί σε συχνότητα 4.9/100,000. Από τα 60 παιδιά, τα 45, ηλικίας μεταξύ τεσσάρων και 16 ετών που συμμετείχαν στη μελέτη, αξιολογήθηκαν με ένα ερωτηματολόγιο και κλινική ακοομετρία. Βρέθηκε, ότι η απώλεια ακοής σε παιδιά με ΑΟ δεν ήταν τόσο συχνή. Ωστόσο, οι ερευνητές συνιστούν τα παιδιά με ΑΟ να υποβάλλονται σε μια αρχική ακοομετρική μελέτη, ακόμα και χωρίς ενδείξεις απώλειας ακοής, σε ηλικία 10 ετών και να επαναλαμβάνεται κάθε τρία έτη (14).

Οι ίδιοι ερευνητές παρατήρησαν, ότι σε 133 ενήλικες με ΑΟ, 17.1% με φυσιολογική ακοή στην ακοομετρία αναφέρθηκε υποκειμενική απώλεια ακοής, ενώ 19.1% με διαταραχή στην ακοή, δεν αναγνωρίσθηκε. Στην ακοομετρία, 57.9% των ασθενών είχαν απώλεια ακοής, η οποία ήταν προοδευτική, συχνά μικτού τύπου, κυρίως αμφοτερόπλευρη και ξεκινούσε στη δεύτερη με τέταρτη δεκαετία ζωής. Λόγω της υποκειμενικής αντίληψης της ακοής, προτείνουν τη διενέργεια ακοομετρίας σε όλους τους ασθενείς με ΑΟ στην ηλικία των 10 ετών και επανάληψη αυτής κάθε τρία έτη (218).

Όταν η απώλεια ακοής δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί με τη χρήση των ακουστικών βαρηκοΐας, μπορούν να διενεργηθούν χειρουργικές επεμβάσεις. Η εκτομή του αναβολέα μπορεί να δώσει ικανοποιητικά μακροπρόθεσμα αποτελέσματα. Ωστόσο, αυτή η χειρουργική επέμβαση δεν πρέπει να διενεργείται ως ρουτίνα. Η ευθραυστότητα των οσταρίων του ωτός έχει ως αποτέλεσμα σε ένα σημαντικό ποσοστό τη μη ικανοποιητική μακροπρόθεσμη αποκατάσταση της ακοής (217). Ωστόσο, η διενέργεια αναβολεκτομής από έμπειρο χειρουργό αποκαθιστά συχνά με επιτυχία τη βαρηκοΐα τύπου αγωγιμότητας σε ασθενείς με ΑΟ. Η αναβολοτομή βελτιώνει την ακοή και διευκολύνει την αποκατάσταση με ακουστικό βαρηκοΐας. Παρόλο που ο γονότυπος της ΑΟ δεν καθορίζει την παθολογία του μέσου ωτός, η βελτίωση της ακοής μετεγχειρητικά σε ασθενείς με ΑΟ τύπου I και IV είναι ίδια (223). Για καλύτερα χειρουργικά

αποτελέσματα η αντιμετώπιση της απώλειας ακοής σε ασθενείς με ΑΟ με τη διενέργεια αναβολοτομής θα πρέπει να πραγματοποιείται σε ιατρικά κέντρα με εμπειρία, λόγω της σπανιότητας της ΑΟ και των χειρουργικών επιπλοκών της ΑΟ, δηλαδή ανατομικές ανωμαλίες μέσου ωτός και τάση για ακατάσχετη αιμορραγία (224).

Αν και η εισαγωγή των κοχλιακών εμφυτευμάτων έχει αναφερθεί σε μερικές περιπτώσεις, τα δεδομένα αυτά είναι περιορισμένα (225). Τα εμφυτεύματα έχουν ως αποτέλεσμα βραχυχρόνια βελτίωση της ακοής, αλλά η μακροπρόθεσμη αποκατάσταση της ακοής παραμένει άγνωστη (226).

Ο ίλιγγος εμφανίζεται συχνά στην ωτοσκλήρυνση στην οποία η απώλεια ακοής μοιάζει με αυτή στην ΑΟ. Ο ίλιγγος είναι επίσης συχνός στο εντύπωμα της βάσης του κρανίου (25% των ενηλίκων ασθενών με ΑΟ). Για τη διερεύνηση της αιτίας, των χαρακτηριστικών και της συχνότητας του ίλιγγου στην ΑΟ, οι Kuurila και συν. (227), εκτίμησαν 42 ασθενείς με βάση ένα ερωτηματολόγιο, την κλινική και ακοολογική εξέταση, καθώς και την ηλεκτρονυσταγμογραφία και την πλάγια ακτινογραφία κρανίου. Η ακοομετρία έδειξε απώλεια ακοής σε 25 ασθενείς (59.5%). Σε εννέα ασθενείς (21%) βρέθηκαν ανωμαλίες της βάσης του κρανίου με τη μορφή του εντυπώματος, του εγχολεασμού ή και των δύο. Ο ίλιγγος, κυρίως, ως αίσθημα αστάθειας ή περιστροφικής αίσθησης, μικρής διάρκειας, αναφέρθηκε από 22 ασθενείς (52.4%) και σε ασθενείς με απώλεια ακοής. Ο ίλιγγος δεν είχε συσχέτιση με τον τύπο της βαρηκοΐας ή με την απάντηση του εγκεφαλικού στελέχους στα προκλητά ακουστικά δυναμικά. Το ηλεκτρονυσταγμογράφημα ήταν παθολογικό σε 14 ασθενείς (33.3%). Οι Kuurila και συν. (227), συμπέραναν, ότι ο ίλιγγος ήταν συχνός στους ασθενείς με ΑΟ και στις περισσότερες περιπτώσεις, δευτεροπαθώς, λόγω διαταραχών στη λειτουργία του έσω ωτός.

8.5. Νευρολογικές διαταραχές

Το εντύπωμα της βάσης του κρανίου (basilar impression) έχει αργή εξέλιξη με δυνητικά σοβαρές νευρολογικές επιπλοκές στους ασθενείς με ΑΟ, παρόλο που πολλοί από τους ασθενείς μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί (228,229). Το εντύπωμα της βάσης του κρανίου υποδηλώνει άνοδο του εδάφους του οπίσθιου κρανιακού βόθρου,

περιλαμβάνοντας τη μέση μετατόπιση των ινιακών κονδύλων και αναδίπλωση του πρόσθιου και οπίσθιου χείλους του ινιακού τρήματος (146,230).

Ο εγκολεασμός της βάσης του κρανίου (basilar invagination) υποδηλώνει κεφαλική μετατόπιση των άνω αυχενικών σπονδύλων στον οπίσθιο κρανιακό βόθρο. Ο εγκολεασμός της βάσης του κρανίου εμφανίζεται σε ασθενείς με ή χωρίς εντύπωμα της βάσης του κρανίου (146).

Ο όρος πλατυβασία χρησιμοποιήθηκε από τον Virchow το 1957 για να περιγράψει την επιπέδωση της βάσης του κρανίου. Χρησιμοποιείται συχνά εσφαλμένα, ενώ η σημασία του όρου αποδίδεται καλύτερα σε ανθρωπολογικές μελέτες (146). Οι Hayes και συν. (231), διακρίνουν τους όρους εντύπωμα της βάσης του κρανίου και εγκολεασμός της βάσης του κρανίου, αλλά οι διαφορετικές ανατομικές σχέσεις που ακολουθούν την παραμόρφωση των οστών της κρανιοαυχενικής περιοχής στους ασθενείς με ΑΟ μπορεί να συνυπάρχουν. Οι Bhangoo και Crockard είναι της άποψης, ότι οι όροι αυτοί εναλλάσσονται στους ασθενείς με ΑΟ (232).

Πριν από το 1993, πίστευαν ότι η συχνότητα εμφάνισης του εντυπώματος της βάσης του κρανίου με νευρολογικές επιπλοκές ήταν σπάνια στους ασθενείς με ΑΟ. Στην αγγλική ιατρική βιβλιογραφία μέχρι το 1993 δημοσιεύτηκαν 20 περιπτώσεις. Ο Sillence (146), σε μία μεγάλη κλινική μελέτη με 87 ασθενείς με ΑΟ, αναφέρει, ότι το 25% των ασθενών είχαν εντύπωμα της βάσης του κρανίου. Σε ποσοστό 71% (10 από τους 14 ασθενείς) παρατηρήθηκε στον τύπο IV Β και 50% αυτών των ασθενών είχαν νευρολογικά σημεία συμπίεσης των δομών του οπίσθιου κρανιακού βόθρου (146). Σε μία άλλη μελέτη οι Engelbert και συν. (145), διαπίστωσαν το εντύπωμα της βάσης του κρανίου σε οκτώ από τους 47 ασθενείς με ΑΟ (17%), από τους οποίους οι επτά ασθενείς είχαν τύπο III. Οι Sawin και Menezes (228) αναφέρουν εντύπωμα της βάσης του κρανίου σε 18 ασθενείς με ΑΟ, από τους οποίους οι 10 ασθενείς με τύπο III, οι έξι ασθενείς με τύπο IV και οι δύο ασθενείς με τύποι I (228). Επομένως, το εντύπωμα της βάσης του κρανίου είναι αρκετά συχνό και σε όλους τους ασθενείς με ΑΟ θα πρέπει να διενεργείται διαγνωστικός έλεγχος με έμφαση στους ασθενείς με τύπο III και IV και με ατελή οδοντινογένεση (146).

Σε πρόσφατη μελέτη των Arponen και συν. (233), σε 76 ασθενείς με ΑΟ παρατηρήθηκαν κρανιοαυχενικές ανωμαλίες στο 37% των ασθενών και σε

όλους τους τύπους της ΑΟ. Ο εγκολεασμός της βάσης του κρανίου παρατηρήθηκε στο 13%, το εντύπωμα της βάσης του κρανίου στο 15% και η πλατυβασία στο 29% των ασθενών. Το 44% των ασθενών με παθολογικά ευρήματα παρουσίαζε περισσότερες από μία κρανιοαυχενικές ανωμαλίες. Ο μεγαλύτερος κίνδυνος εμφάνισης οποιασδήποτε από τις τρεις παθολογικές οντότητες παρατηρήθηκε στους ασθενείς με κοντό ανάστημα.

Οι Pozo και συν. (234), προτείνουν, ότι επαναλαμβανόμενα μικροκατάγματα στην περιοχή του ινιακού τρήματος προκαλούν σταδιακή αναδίπλωση του πρόσθιου και οπίσθιου χείλους του ινιακού τρήματος. Οι Sillence και συν. (235), υποδεικνύουν τρεις πιθανούς παθογενετικούς μηχανισμούς για το εντύπωμα της βάσης του κρανίου σε συγκεκριμένους τύπους ΑΟ: (i) οι διαφορετικές μοριακές μεταλλαγές, (ii) η μεγαλύτερη οστική παραμόρφωση (πλαστική παραμόρφωση) στον τύπο IV και (iii) η τοποθέτηση σε όρθια/ καθιστή θέση των ασθενών με ΑΟ τύπου IV νωρίτερα συγκριτικά με τους ασθενείς με ΑΟ τύπου III. Στη μελέτη των Sawin και Menezes (228), η μέση ηλικία εμφάνισης του εντυπώματος της βάσης του κρανίου στους ασθενείς με ΑΟ είναι τα 12 έτη (μεταξύ 1-20 ετών). Στο 56% των ασθενών (σε 14 από τους 25 ασθενείς) εμφανίζεται σε ηλικία μεταξύ 11 και 15 ετών. Το εύρημα αυτό υποδηλώνει, ότι η εφηβεία είναι μία κρίσιμη περίοδος για την επιδείνωση του εντυπώματος της βάσης του κρανίου, η παθογένεση του οποίου δεν έχει σαφώς διευκρινιστεί.

Η κλινική εικόνα στους ασθενείς, αναπτύσσεται αργά αλλά προοδευτικά. Τα ακτινολογικά χαρακτηριστικά μπορεί να υπάρχουν αρκετά χρόνια πριν από την εμφάνιση των νευρολογικών σημείων. Οι Sillence και συν. (235), βρήκαν, ότι το εντύπωμα της βάσης του κρανίου ήταν ακτινολογικά εμφανές πολύ πριν από την εφηβεία, με τον νεότερο ασθενή ηλικίας δύο ετών. Επίσης, τα νευρολογικά σημεία μπορεί να υπάρχουν πριν από τα συμπτώματα (146).

Έτσι, η κατακόρυφη κίνηση των οφθαλμών ή ο νυσταγμός συγκλίσεως μπορεί να υποδηλώνουν, ότι η εντόπιση της βλάβης της οπτικής οδού είναι προς τη γέφυρα του εγκεφάλου. Τα πυραμιδικά σημεία θα υπάρχουν σε μέτρια συμπίεση της πρόσθιας επιφάνειας του προμήκη μυελού. Οι διαταραχές της ιδιοδεκτικής νευρικής ίνας αντανακλούν πίεση στην οπίσθια δεσμίδα κατά το οπίσθιο χείλος του ινιακού τρήματος ή ανάπτυξη συριγγομυελίας. Το οίδημα της οπτικής θηλής μπορεί να υπάρχει σε οξύ

αποφρακτικό υδροκέφαλο. Τα νευρολογικά συμπτώματα της συμπίεσης των δομών του οπίσθιου κρανιακού βόθρου περιλαμβάνουν σύνδρομα πόνου, ως αποτέλεσμα της συμπίεσης των νευρικών και των αγγειακών δομών (146). Συχνά οι ασθενείς παραπονιούνται για αυχενική ή ινιακή κεφαλαλγία, η οποία επιδεινώνεται με τις κινήσεις, το βήχα, το φτάρνισμα ή την ένταση. Η νευραλγία του τριδύμου νεύρου που είναι ανθεκτική στη θεραπεία μπορεί να είναι αποτέλεσμα της πίεσης της σπονδυλοβασικής αρτηρίας. Η αδυναμία και η αταξία των κάτω άκρων, και, σε πιο σοβαρές συμπίεσεις, των άνω άκρων αντανακλά την πίεση των πρόσθιων κεράτων του νωτιαίου μυελού. Η απώλεια της λειτουργίας της ουροδόχου κύστης είναι σπάνια αλλά ανησυχητική επιπλοκή. Οι καταστροφικές επιπλοκές του εντυπώματος της βάσης του κρανίου περιλαμβάνουν συμπίεση του εγκεφαλικού στελέχους, τετραπληγία, αναπνευστική ανακοπή και αιφνίδιο θάνατο (236). Η πλατυβασία μπορεί να υπάρχει από τη γέννηση (233) κι έχει συσχετισθεί με παθολογία της κρανιοαυχενικής συμβολής (237-239).

Η διάγνωση του εντυπώματος της βάσης του κρανίου είναι ακτινολογική (230). Μετά τη νευρολογική εκτίμηση, γίνεται πλάγια ακτινογραφία αυχενικής μοίρας σπονδυλικής στήλης και πλάγια ακτινογραφία κρανίου. Τα ακτινολογικά ευρήματα περιλαμβάνουν μετατόπιση της ανώτερης αυχενικής μοίρας σπονδυλικής στήλης στον οπίσθιο κρανιακό βόθρο. Σε αμφίβολες περιπτώσεις, είναι χρήσιμη η κρανιομετρία, όπως ο προσδιορισμός των γραμμών Chamberlain και McGregor (240) στην πλάγια ακτινογραφία κρανίου. Η γραμμή Chamberlain αναφέρεται σε μία γραμμή που συνδέει το οπίσθιο τμήμα της σκληρής υπερώας με την κορυφή του οπίσθιου χείλους του ινιακού τμήματος. Η γραμμή McGregor αποτελεί τροποποίηση της προηγούμενης γραμμής και αναφέρεται σε μία γραμμή που συνδέει το οπίσθιο τμήμα της σκληρής υπερώας με το κατώτερο σημείο του ινιακού οστού. Οι μετρήσεις στο κρανίο θεωρούνται παθολογικές όταν η κορυφή του οδόντα προβάλλει 5 mm πάνω από τη γραμμή Chamberlain ή 7 mm πάνω από τη γραμμή McGregor (146).

Οι ασθενείς με εντύπωμα της βάσης του κρανίου και ΑΟ έχουν χαρακτηριστικό σχήμα κρανίου. Το κρανίο μπορεί να εμφανίζει εικόνα παραμόρφωσης τύπου «Tam O'Shanter», επιπέδωση του κάθετου άξονα και διαπλάτυνση του εγκάρσιου άξονα του κρανίου, που μοιάζει με το μπερέ που φορούσαν στη Σκωτία ή τύπου «Darth Vader» που μοιάζει με

το κράνος που φοράει ο χαρακτήρας στη σειρά ταινιών «Ο Πόλεμος των Αστρων» (230,241,242).

Σε ασθενείς με κοντό λαιμό και σοβαρού βαθμού παραμόρφωση του κρανίου συνιστάται η διενέργεια αξονικής ή μαγνητικής τομογραφίας της βάσης του κρανίου και της κρανιοαυχενικής συμβολής, με έμφαση στο στέλεχος του εγκεφάλου, τη γέφυρα, τον προμήκη και τον νωτιαίο μυελό για να δοθούν πρόσθετες πληροφορίες, ιδιαίτερα όταν προβλέπεται χειρουργική αποκατάσταση. Η μαγνητική τομογραφία της κρανιοαυχενικής συμβολής δεν συστήνεται ως διαγνωστική εξέταση ανίχνευσης του εντύπωματος της βάσης του κρανίου στους ασθενείς με ΑΟ (146). Ασθενείς με νευρολογικές διαταραχές και εντύπωμα της βάσης του κρανίου, που τεκμηριώθηκε απεικονιστικά, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται χειρουργικά (228,241). Σύμφωνα με τους Sawin και Menezes (228), στο 80% των ασθενών, παρά τη χειρουργική επέμβαση, το εντύπωμα της βάσης του κρανίου επιδεινώθηκε και χρειάστηκε παρατεταμένη αυχενική υποστήριξη για να αποτρέψει την περαιτέρω εξέλιξη, ιδιαίτερα κατά την περίοδο της εφηβείας. Επίσης, μελέτες αναφέρουν, ότι οι παθήσεις της βάσης του κρανίου μπορεί να εμφανιστούν παρά τη θεραπεία με τα διφωσφονικά (233,243,244). Έναρξη θεραπείας με διφωσφονικά στη βρεφική ηλικία μπορεί να καθυστερήσει την εξέλιξη της παθολογίας της κρανιοαυχενικής συμβολής (244).

Επομένως, η νευρολογική εκτίμηση και ακτινογραφική εξέταση συνιστάται σε όλους τους ασθενείς με ΑΟ. Αν η αρχική απεικόνιση είναι στα φυσιολογικά όρια, συστήνεται επανεκτίμηση κάθε τρία ως πέντε έτη για τον τύπο Ι μέχρι και την ωρίμανση του σκελετού. Αν τα αποτελέσματα των εξετάσεων παραμένουν φυσιολογικά και δεν υπάρχει εξέλιξη, τότε δεν χρειάζεται περαιτέρω παρακολούθηση. Για τους άλλους τύπους της ΑΟ (τύποι ΙΙΙ, ΙV), θα πρέπει να υπάρχει τακτική παρακολούθηση κάθε δύο ως τρία έτη (146,231). Αν στην αρχική απεικόνιση, στην ηλικία των πέντε ετών και άνω, δεν υπάρχει εντύπωμα της βάσης του κρανίου, η περαιτέρω παρακολούθηση περιλαμβάνει λεπτομερή νευρολογική εκτίμηση και σε ενδείξεις, διενέργεια αξονικής ή μαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλου, της βάσης του κρανίου και της κρανιοαυχενικής συμβολής (146).

Η εγκεφαλική αιμορραγία είναι δυνητικά θανατηφόρα επιπλοκή στους ασθενείς με ΑΟ (245). Η ενδοκρανιακή αιμορραγία αποδίδεται

στην ανάπτυξη νόσου Moyamoya, με αποτέλεσμα την εμφάνιση υπαραχνοειδούς αιμορραγίας, βλάβη της σπονδυλικής αρτηρίας, αγγειακή ευθραυστότητα και αυτόματη ενδοκράνια υπόταση (246-248). Το καρωτιδοσηραγγώδες συρίγγιο, ο διαχωρισμός της έσω καρωτίδας και τα εγκεφαλικά ανευρύσματα αναφέρεται, ότι επίσης σχετίζονται με ΑΟ (247,249).

Υπάρχουν αρκετές αναφορές για εγκεφαλική αιμορραγία και κακώσεις του νωτιαίου μυελού σε παιδιά με ΑΟ, αλλά μόνο μερικές περιπτώσεις για μη τραυματικής αιτιολογίας εγκεφαλική αιμορραγία σε ενήλικες με ΑΟ (250). Οι ασθενείς με ΑΟ μπορεί να αναπτύξουν γενικευμένη εγκεφαλική ατροφία με άγνωστο μηχανισμό (251). Ωστόσο, η διαταραχή της ροής του εγκεφαλονωτιαίου υγρού, η παραμόρφωση της βάσης του κρανίου, οι δυνάμεις που δημιουργούνται από τους μυς του αυχένα που στηρίζουν το κεφάλι σε όρθια θέση και η απόφραξη των εγκεφαλικών φλεβών, θεωρούνται ως πιθανοί αιτιολογικοί παράγοντες (147,252). Επίσης, ο υδροκέφαλος παρατηρείται συχνά στους ασθενείς με ΑΟ (147,231).

8.6. Εκδηλώσεις από το δέρμα

Οι μηχανικές ιδιότητες του δέρματος σε ασθενείς με ΑΟ είναι παθολογικές. Οι Hansen και Jemec (253) έκαναν ποσοτικές μελέτες για τις μηχανικές ιδιότητες του δέρματος σε 10 ασθενείς με ΑΟ. Όλοι οι ασθενείς, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, είχαν ελαττωμένη ελαστικότητα και διατασιμότητα του δέρματος. Οι ασθενείς με ΑΟ τύπου Ι είχαν μειωμένη διατασιμότητα, αλλά αυξημένη ελαστικότητα σε σχέση με τους ασθενείς τύπου ΙΙΙ. Τα ευρήματα της μελέτης αυτής αναδεικνύουν, ότι το δέρμα είναι πιο σκληρό και δύσκαμπτο και λιγότερο ελαστικό στους ασθενείς με ΑΟ από το φυσιολογικό δέρμα. Αυτές οι αλλαγές στο δέρμα διαφέρουν από τις αλλαγές στο δέρμα που συμβαίνουν λόγω ηλικίας, όπου υπάρχει αυξημένη διατασιμότητα.

8.7. Ατελής οδοντινογένεση

Τα συστατικά ενός δοντιού περιλαμβάνουν τρεις εξειδικευμένους ιστούς: την οδοντίνη, την αδαμαντίνη και την οστεΐνη. Η θεμέλια ουσία της οδοντίνης αποτελεί το σημαντικότερο τμήμα των ενασβεστιωμένων

οδοντικών ιστών (254). Αποτελείται κατά 50% από υδροξυαπατίτη και 30% από οργανικό υλικό. Περίπου το 90% του οργανικού υλικού της θεμέλιας ουσίας της οδοντίνης αποτελείται από κολλαγόνο τύπου I (255,256). Η οδοντινογένεση είναι η διαδικασία σύνθεσης και παραγωγής της θεμέλιας ουσίας της οδοντίνης από ώριμα διαφοροποιημένα κύτταρα, τις οδοντινοβλάστες. Η οδοντινογένεση ρυθμίζεται γενετικά και τα υπεύθυνα γονίδια που εκφράζονται από τις οδοντινοβλάστες κατά την οδοντική διάπλαση, περιλαμβάνουν τα COL1A1, COL1A2 και DSPP (257). Τα γονίδια αυτά βρίσκονται στα χρωμοσώματα 17q21.33, 7q21.3 και 4q22.1, αντίστοιχα (258,259). Μεταλλαγές στα γονίδια αυτά προκαλούν διάφορες αλλοιώσεις στην ενασβεστίωση της οδοντίνης. Η κληρονομική διαταραχή της οδοντίνης ονομάζεται ατελής οδοντινογένεση (Dentinogenesis Imperfect, DGI). Οι διαταραχές της οδοντίνης εμφανίζονται, είτε ως μεμονωμένο χαρακτηριστικό (260) ή σε συνδυασμό με άλλες γενετικές διαταραχές (261), όπως στην ΑΟ, στο σύνδρομο Ehler-Danlos, στο σύνδρομο Goldblatt, στη δυσπλασία Schimke, στην υπερφωσφαταιμική οικογενή ογκοειδή ασβέστωση, στην οικογενή υποφωσφοραιμική ραχίτιδα με αντίσταση στη βιταμίνη D και στο σύνδρομο Seckel.

Η ατελής οδοντινογένεση τύπου I, αποτελεί τη συχνότερη διαταραχή της οδοντίνης που σχετίζεται με την ΑΟ (262,263). Σε διάφορες μελέτες, το ποσοστό των ασθενών με ΑΟ και ατελή οδοντινογένεση κυμαίνεται μεταξύ 10% και 50% (121,264). Οι ασθενείς αυτοί έχουν βαριά μορφή ΑΟ, με αυξημένη συχνότητα καταγμάτων και καθυστέρηση της ανάπτυξης (265).

Η κλασική κλινική εικόνα της ατελούς οδοντινογένεσης χαρακτηρίζεται από ημιδιαφανή οπαλίζοντα δόντια, με κιτρινωπή ή γκρι-φαιά απόχρωση και παρατηρείται πιο συχνά στα νεογιλιά παρά στα μόνιμα δόντια (136,265,266). Η αδαμαντίνη είναι φυσιολογική, αλλά παρουσιάζει κατάγματα λόγω ανωμαλιών της υποκείμενης οδοντίνης και ανεπάρκειας της αδαμαντινοοδοντικής σύναψης, με αποτέλεσμα την τριβή της οδοντίνης και απώλεια της κατακόρυφης διάστασης των δοντιών (266). Ακτινολογικά, ο πολφικός θάλαμος και ο ριζικός σωλήνας απεικονίζονται με μειωμένο μέγεθος και υπάρχουν ανωμαλίες στη μορφολογία και το μέγεθος των ριζών (267-269). Η πολφική κοιλότητα μπορεί να εμφανίσει ενασβεστίωση που οδηγεί σε σταδιακή εξάλειψη της (270).

Άλλες οδοντικές ανωμαλίες που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με ΑΟ είναι οι ανωμαλίες σύγκλεισης τάξης ΙΙΙ κατά Angel και η έκτοπη ανατολή δοντιών (136).

Επίσης, περιγράφηκαν περιπτώσεις ασθενών με ΑΟ και αγενεσία ενός ή περισσότερων μόνιμων δοντιών (136,271-273). Σε μία πρόσφατη μελέτη των Malmgren και συν. (274) σε 128 ασθενείς με ΑΟ το 17% εμφάνιζε αγενεσία των δοντιών, από το οποίο το 11% είχε υποδοντία (αγενεσία λιγότερο από έξι δοντιών) και 6% ολιγοδοντία (απουσία έξι ή περισσότερων δοντιών, με εξαίρεση τους τρίτους γομφίους). Η οδοντική αγενεσία ήταν πιο συχνή στους ασθενείς με ατελή οδοντιογένεση και στους ασθενείς με ΑΟ τύπου ΙΙΙ (47%), συγκριτικά με τους ασθενείς τύπου Ι (12%) και τύπου ΙV (13%). Το 75% των ασθενών με ολιγοδοντία είχαν ποιοτική μεταλλαγή στα γονίδια COL1A1 και COL1A2, αλλά δεν υπήρχε συσχέτιση με τον τύπο της ΑΟ ή την παρουσία ατελούς οδοντιογένεσης. Η ολιγοδοντία υπογραμμίζει τη σημασία της ακτινογραφικής εξέτασης των δοντιών στην πρώιμη σχολική ηλικία των ασθενών με ΑΟ για την ορθοδοντική θεραπεία.

Σε ασθενείς με ΑΟ και ατελή οδοντιογένεση ή και άλλες διαταραχές των δοντιών, η ολοκληρωμένη διαχείριση θα πρέπει να περιλαμβάνει τακτική οδοντιατρική παρακολούθηση, με οδηγίες για καλή στοματική υγιεινή, υγιεινή διατροφή και συνεργασία οδοντιάτρου, ορθοδοντικού, στοματογναθοπροσωπικού χειρουργού, καθώς και ψυχολόγου.

9. ΣΚΕΛΕΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΑΤΕΛΟΥΣ ΟΣΤΕΟΓΕΝΕΣΗΣ

9.1. Ανάπτυξη

Η εκτίμηση του ύψους σώματος και της ανάπτυξης είναι σημαντική στην κλινική πράξη για την κατάσταση της υγείας των παιδιών. Οι καμπύλες ανάπτυξης που δημιουργήθηκαν από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας προτείνονται για παγκόσμια χρήση (275). Το ύψος σώματος του παιδιού που βρίσκεται σε μη φυσιολογικό εύρος στις καμπύλες ανάπτυξης, μπορεί να αποτελεί σύμπτωμα υποκείμενης νόσου και χρειάζεται περαιτέρω διαγνωστική προσέγγιση (276). Παιδιά με γενετικές διαταραχές, μπορεί να έχουν συνοδά νοσήματα με αρνητική επίδραση στην ανάπτυξη. Έτσι, χρησιμοποιώντας τις καμπύλες ανάπτυξης

που αντιστοιχούν σε παιδιά χωρίς γενετική διαταραχή, πιθανόν να οδηγηθεί κανείς σε υπερεκτίμηση δευτερευόντων προβλημάτων που επίσης επηρεάζουν το ανάστημα. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν μελέτες με δημιουργία καμπύλης ανάπτυξης παιδιών με ειδικές διαταραχές, όπως στην αχονδροπλασία (277), στο σύνδρομο Turner (278) και στο σύνδρομο Down (279). Δυστυχώς, στις περιπτώσεις των σπάνιων παθήσεων, είναι δύσκολο να συγκεντρωθούν αρκετές μετρήσεις σωματομετρικών στοιχείων στις ίδιες ηλικιακές ομάδες και φύλο και να δημιουργηθεί η κατάλληλη καμπύλη ανάπτυξης.

Οι μελέτες σωματομετρικών χαρακτηριστικών σε ασθενείς με ΑΟ είναι ελάχιστες. Σε αυτές αναφέρεται, ότι οι περισσότεροι ασθενείς με ΑΟ τύπου I και λίγοι ασθενείς με ΑΟ τύπου IV έχουν ύψος σώματος που βρίσκεται σε φυσιολογικό εύρος στις καμπύλες ανάπτυξης, αλλά χαμηλότερο από το ύψος σώματος ατόμων με συγγένεια πρώτου βαθμού χωρίς ΑΟ. Αντίθετα, οι ασθενείς με ΑΟ τύπου III, διαπιστώθηκε, ότι όλοι έχουν κοντό ανάστημα (161,280-282). Οι Graff και Syczewska δημιούργησαν καμπύλες ανάπτυξης του ύψους, του βάρους και του δείκτη μάζας σώματος για αγόρια και κορίτσια ηλικίας από δύο ως 18 ετών με ΑΟ τύπου I (283). Η μελέτη αυτή περιλαμβάνει 117 ασθενείς με ΑΟ τύπου I (61 αγόρια και 56 κορίτσια) και βρέθηκε ότι το ύψος σώματος των μικρότερων παιδιών, ηλικίας δύο ή τριών ετών, είναι χαμηλότερο από το ύψος σώματος των υγιών παιδιών. Στα μεγαλύτερα παιδιά, ηλικίας μεταξύ τεσσάρων και επτά ετών, η διαφορά ύψους σώματος με τα υγιή παιδιά καλύπτεται, αλλά σε μεγαλύτερη ηλικία, από οκτώ ετών και μετά, υπάρχει καθυστέρηση στην ανάπτυξη και στην ενήλικη ζωή το ύψος σώματος παραμένει κάτω από την τρίτη εκατοστιαία θέση στις καμπύλες ανάπτυξης. Σε μία μεγάλη πρόσφατη μελέτη των Germain-Lee και συν. (284) σε 343 ασθενείς (144 παιδιά και 199 ενήλικες) με ΑΟ τύπου I, III, IV και V, βρέθηκε ότι τα παιδιά με ΑΟ τύπου I είχαν μήκος σώματος κατά τη γέννηση σε φυσιολογικό εύρος, αλλά παρουσίαζαν σταδιακή πτώση στις καμπύλες ανάπτυξης κάτω από την τρίτη εκατοστιαία θέση στην παιδική ηλικία, με το τελικό ύψος των ενηλίκων να βρίσκεται ελάχιστα κάτω από την τρίτη εκατοστιαία θέση. Τα παιδιά με τύπο IV είχαν επίσης μήκος σώματος κατά τη γέννηση σε φυσιολογικό εύρος, αλλά στην ηλικία των δύο ετών υπήρχε καθυστέρηση της ανάπτυξης, η οποία παρέμενε σε όλη την παιδική ηλικία, με το τελικό ύψος να επηρεάζεται σημαντικά. Στον τύπο III τα παιδιά είχαν χαμηλό ως

φυσιολογικό μήκος σώματος κατά τη γέννηση, σημαντική μείωση του ρυθμού ανάπτυξης στην παιδική ηλικία και πολύ χαμηλό ύψος στην ενήλικη ζωή.

Ανάλογα αποτελέσματα σημειώθηκαν και στη μελέτη των Vetter και συν. (121), οι οποίοι εκτίμησαν 127 παιδιά με ΑΟ (40 τύπου I, 39 τύπου III και 48 τύπου IV) και ανέφεραν ότι το βάρος σώματος και το μήκος κατά τη γέννηση σε ασθενείς με ΑΟ τύπου III ήταν σημαντικά χαμηλότερα από τους ασθενείς με τύπο I και IV, θέτοντας το ερώτημα αν η καθυστέρηση της ανάπτυξης που παρατηρείται στη βαριά μορφή ΑΟ αρχίζει ενδομήτρια.

Οι ασθενείς με βαριά μορφή ΑΟ έχουν κοντό ανάστημα, λόγω των καταγμάτων στα μακρά οστά και στη σπονδυλική στήλη, της καθίζησης των σωμάτων των σπονδύλων, της σκολίωσης και των παραμορφώσεων των κάτω άκρων. Όμως, διαταραχή της ανάπτυξης παρατηρείται κι όταν απουσιάζουν αυτές οι εκδηλώσεις. Η αιτιολογία της καθυστέρησης της ανάπτυξης δεν είναι ξεκάθαρη. Μπορεί να θεωρηθεί ως προστατευτικός μηχανισμός, διότι η δύναμη της μηχανικής φόρτισης που εφαρμόζεται στο κοντό οστό συγκριτικά με το μακρύ οστό είναι μικρότερης έντασης, με αποτέλεσμα το κοντό οστό να μην υφίσταται εύκολα κάταγμα (280). Επιπλέον, σε ιστομορφομετρικές μελέτες αναφέρθηκαν εκτός από τις δομικές διαταραχές στο οστό, μορφολογικές αλλαγές στην επιφυσιακή πλάκα (εικόνα «ποπ κορν») (148,285), η οποία εξασφαλίζει την κατά μήκος αύξηση των μακρών οστών. Η κατά μήκος αύξηση των οστών είναι μία πολύπλοκη διαδικασία και αποτελεί ένα τύπο ενδοχόνδριας οστεοποίησης (286). Διάφοροι παράγοντες επηρεάζουν τη διαδικασία αυτή, όπως το πεπτίδιο που σχετίζεται με την παραθορμόνη (Parathyroid Hormone-related Peptide, PTHrP), οι οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες (Bone Morphogenetic Proteins, BMPs), το σηματοδοτικό μονοπάτι Wnt/ β -κατενίνης, η αυξητική ορμόνη, η θυρεοειδική ορμόνη, οι ορμόνες του φύλου, οι αυξητικοί παράγοντες ινοβλαστών (Fibroblast Growth Factors, FGFs), ο ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας-1 (Insulin-like Growth Factor, IGF-1) και ο μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας- β (Transforming Growth Factors- β , TGF- β) (285). Μελέτες αναφέρουν ότι ο άξονας αυξητική ορμόνη - IGF-1 είναι φυσιολογικός και τα επίπεδα του IGF-1 και της δεσμευτικής πρωτεΐνης-3 του ινσουλινοειδή αυξητικού παράγοντα (Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3, IGFBP-3) στο πλάσμα είναι στα κατώτερα φυσιολογικά όρια σε ασθενείς με

διαφορετικής βαρύτητας μορφή ΑΟ (161,287). Υπάρχει περιορισμένη βιβλιογραφία σχετικά με τη χορήγηση αυξητικής ορμόνης σε ασθενείς με ΑΟ που ο άξονας αυξητική ορμόνη - IGF-1 ήταν φυσιολογικός (288-291).

Υπάρχουν αρκετές μελέτες σε ασθενείς με ΑΟ όσο αφορά στην επίδραση της χορήγησης διφωσφονικών κατά τη διάρκεια διαφορετικών χρονικών περιόδων της ανάπτυξης στο ύψος των σπονδυλικών σωμάτων, με αντιφατικά αποτελέσματα (292-295). Ωστόσο, δεν υπάρχουν προοπτικές μελέτες μέχρι σήμερα για την επίδραση των διφωσφονικών στο τελικό ύψος των ασθενών με ΑΟ.

Η περίμετρος κεφαλής συχνά φαίνεται δυσανάλογα αυξημένη σε σύγκριση με το ύψος σώματος σε ασθενείς με ΑΟ. Στη μελέτη των Aglan και συν. (281), οι ασθενείς με ΑΟ τύπου III και IV είχαν μακροκεφαλία, αλλά όχι οι ασθενείς με τύπο I. Η αύξηση της περιμέτρου κεφαλής στους τύπους III και IV οφειλόταν στο χαμηλό ύψος σώματος. Στη μελέτη των Lund και συν. (161), παρατηρήθηκε αύξηση της περιμέτρου κεφαλής στο ένα τρίτο όλων των ασθενών με ΑΟ και ιδιαίτερα σε ασθενείς με ΑΟ τύπου III και IV, πιθανώς λόγω του μαλακού οστού του θόλου του κρανίου.

Το βάρος σώματος των ασθενών με ΑΟ είναι αυξημένο, αν και τα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι περιορισμένα. Σε μία μικρή ομάδα ασθενών με ΑΟ, ο δείκτης μάζας σώματος ήταν πιο αυξημένος στους ασθενείς με τύπο III, από τους ασθενείς με τύπο I και την ομάδα ελέγχου (296). Σε μια μεγαλύτερη μελέτη, το βάρος σώματος των ασθενών με ΑΟ τύπου III ήταν αυξημένο συγκριτικά με το βάρος σώματος των ασθενών με ΑΟ τύπου I και IV (297). Παρόλο που στη μελέτη των Vetter και συν. (121), το βάρος σώματος και το μήκος κατά τη γέννηση σε ασθενείς με ΑΟ τύπου III ήταν σημαντικά χαμηλότερα από τους ασθενείς με τύπο I και IV, οι Germain-Lee και συν. (284), διαπίστωσαν, ότι το βάρος σώματος στους ασθενείς με τύπο III ΑΟ αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου, όσο ο ρυθμός ανάπτυξης μειώνεται. Από την άλλη, η μειωμένη κινητικότητα λόγω των καταγμάτων, των σκελετικών διαταραχών και του άλγους, αυξάνει τη χρήση αναπηρικού αμαξιδίου από τους ασθενείς με τύπο III ΑΟ, οδηγώντας δευτερογενώς σε αύξηση του βάρους σώματος (298).

Οι μελετητές συνιστούν τακτικές μετρήσεις του βάρους σώματος και συνεχή αξιολόγηση των παραγόντων που συμβάλλουν στην αύξηση

του, όπως είναι η μειωμένη κινητικότητα ή/και η αυξημένη θερμιδική πρόσληψη, καθώς και εξατομικευμένη διατροφική υποστήριξη (284).

Επίσης, αύξηση του βάρους σώματος καταγράφεται σε ασθενείς με ΑΟ που λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με διφωσφονικά, όπως παμιδρονάτη (280). Η ΑΟ παρουσιάζει διαταραχές στο βασικό μεταβολισμό, όπως αποδεικνύεται από την υπερβολική εφίδρωση (299). Η παμιδρονάτη φαίνεται να επιδρά στον αυξημένο μεταβολικό ρυθμό, καθώς η υπερβολική εφίδρωση εξαφανίζεται (300,301). Επιπλέον, πιθανόν η μείωση του οστικού άλγους οδηγεί σε αύξηση της όρεξης και της θερμιδικής πρόσληψης (280).

9.2. Βορμιανά οστάρια

Τα βορμιανά οστάρια αποτελούν μικρά πρόσθετα οστά κρανίου, τα οποία παρατηρούνται κυρίως στη λαμβδοειδή ή στη στεφανιαία ραφή, καθώς και στην οπίσθια πηγή. Φυσιολογικά υπάρχουν κατά την ανάπτυξη των οστών του κρανίου, αλλά δεν είναι σαφής η λειτουργία και ο σχηματισμός τους (123). Πρόσφατη μελέτη ανέδειξε ότι περίπου οι μισοί από τους παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας μέχρι τριών ετών είχαν τουλάχιστον ένα βορμιανό οστάριο, κυρίως στη λαμβδοειδή ραφή (302). Παρατηρούνται συχνότερα σε διαταραχές όπου υπάρχει μειωμένη επιμετάλλωση των οστών του κρανίου, όπως στην ΑΟ, στη ραχίτιδα, στην κλειδοκρανιακή δυσόστωση και στην πυκνοδυσόστωση. Εντοπίζονται στη λαμβδοειδή ραφή και στη μεγάλη πρόσθια πηγή, με μήκος 6 mm και πλάτος 4 mm, περισσότερα από 10 στον αριθμό, με τάση να σχηματίζουν μωσαϊκό μοτίβο (123).

Οι Semler και συν. (303) μελέτησαν τις ακτινογραφίες κρανίου σε 195 ασθενείς με ΑΟ, ηλικίας μέχρι 48 ετών. Διαπίστωσαν σημαντικό αριθμό βορμιανών οσταρίων (10 ή περισσότερα) σε 35% των ασθενών με τύπο I, σε 96% με τύπο III και σε 78% με τύπο IV. Τα βορμιανά οστάρια ήταν ορατά σε 19 από τους 26 ασθενείς που είχαν ακτινογραφία κρανίου το πρώτο έτος ζωής, περιλαμβάνοντας κι ένα νεογνό ηλικίας 15 ημερών.

9.3. Μειωμένη οστική πυκνότητα

Είναι γνωστό ότι η οστική πυκνότητα αυξάνεται κατά την περίοδο της σκελετικής ανάπτυξης στην παιδική ηλικία, τα οστά αποκτούν

υψηλότερη πυκνότητα στην εφηβική ηλικία και η οστική πυκνότητα μειώνεται στα μέσα της τρίτης δεκαετίας της ζωής (304). Η οστική ισχύς εξαρτάται από την κορυφαία οστική μάζα, δηλαδή τη μέγιστη μάζα που αποκτούν τα οστά μετά το τέλος της σκελετικής ανάπτυξης. Τα παιδιά με ΑΟ παρουσιάζουν οστική απώλεια κατά την περίοδο της σκελετικής ανάπτυξης και ανεπαρκή κορυφαία οστική μάζα (305,306).

Η ιστομορφομετρική ανάλυση με βιοψία της λαγόνιας ακρολοφίας σε άτομα με ΑΟ, που προκαλείται από ελαττώματα στο κολλαγόνο τύπου I (τύποι I - IV), δείχνει λέπτυνση του φλοιού υποδηλώνοντας διαταραχή στην κατασκευή του φλοιώδους οστού (307). Ο αριθμός των οστικών δοκίδων στο σπογγώδες οστό είναι μειωμένος και ο ρυθμός της οστικής ανακατασκευής του σπογγώδους οστού είναι αυξημένος (169). Το πάχος των οστικών δοκίδων στα παιδιά με ΑΟ αυξάνεται λιγότερο κατά την περίοδο της σκελετικής ανάπτυξης συγκριτικά με τα υγιή παιδιά. Λόγω των διαταραχών αυτών του οστίτη ιστού, ο ρυθμός αύξησης της οστικής μάζας στα παιδιά με ΑΟ είναι πιο αργός από ότι στα υγιή παιδιά (169,307).

Σύμφωνα με τις αναθεωρημένες κατευθυντήριες οδηγίες της Διεθνούς Εταιρείας Κλινικής Οστικής Πυκνομετρίας (International Society for Clinical Densitometry, ISCD) (308), με την εκτίμηση της σκελετικής υγείας αναγνωρίζονται τα παιδιά και οι έφηβοι που μπορούν να επωφεληθούν από παρεμβάσεις για να μειωθεί ο αυξημένος κίνδυνος για κλινικά σημαντικό κατάγμα. Ένα ή περισσότερα συμπτωματικά σπονδυλικά κατάγματα είναι ενδεικτικά οστεοπόρωσης, όταν δεν υπάρχει τοπική νόσος ή τραυματισμός υψηλής ενέργειας. Σε αυτά τα παιδιά και έφηβους, η μέτρηση της οστικής πυκνότητας βοηθάει στην ολική αξιολόγηση της υγείας των οστών.

Η διάγνωση οστεοπόρωσης στα παιδιά και στους έφηβους δεν θα πρέπει να τίθεται με βάση την οστική πυκνότητα και μόνο. Όταν δεν υπάρχουν συμπτωματικά σπονδυλικά κατάγματα, η διάγνωση οστεοπόρωσης, τίθεται όταν συνυπάρχει κλινικά σημαντικό ιστορικό κατάγματος και η οστική πυκνότητα είναι ίση ή μικρότερη κατά δύο τυπικές αποκλίσεις από τη μέση φυσιολογική τιμή της οστικής πυκνότητας ατόμων αναλόγου ηλικίας, φύλου και ύψους σώματος ($z\text{-score} \leq -2.0$).

Κλινικά σημαντικό ιστορικό κατάγματος θεωρείται τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα: (i) δύο ή περισσότερα κατάγματα μακρών οστών μέχρι την

ηλικία των 10 ετών, (ii) τρία ή περισσότερα κατάγματα μακρών οστών μέχρι την ηλικία των 19 ετών. Όταν το z-score της οστικής πυκνότητας είναι μεγαλύτερο από -2.0 δεν αποκλείεται η πιθανότητα ευθραυστότητας των οστών και αυξημένου κινδύνου κατάγματος.

Σύμφωνα με τις αναθεωρημένες κατευθυντήριες οδηγίες της ISCD (308) η απορροφησιομετρία διπλοενεργειακής δέσμης ακτίνων X (Dual Energy X-ray Absorptiometry, DXA) είναι η μέθοδος που προτιμάται για την αξιολόγηση της οστικής πυκνότητας.

Ο όρος «οστεοπόρωση» δεν θα πρέπει να αναφέρεται σε παιδιατρικές εκθέσεις DXA χωρίς κλινικά σημαντικό ιστορικό κατάγματος. Επίσης, ο όρος «οστεοπενία» δεν θα πρέπει να αναφέρεται σε παιδιατρικές εκθέσεις DXA. «Χαμηλή οστική μάζα ή χαμηλή οστική πυκνότητα» είναι ο όρος που προτιμάται σε παιδιατρικές εκθέσεις DXA, όταν το z-score της οστικής μάζας ή της οστικής πυκνότητας είναι ίσο ή μικρότερο με -2.0 (308).

9.4. Κατάγματα

Σε βρέφη και παιδιά που παρουσιάζουν κατάγματα από ασαφή αιτία, η ΑΟ συχνά περιλαμβάνεται ως πιθανή αιτιολογία.

Οι τραυματισμοί του σκελετικού συστήματος παρατηρούνται στο ένα τρίτο όλων των παιδιών μέχρι την ηλικία των 16 ετών (309). Παιδιά με σωματική κακοποίηση είναι συνήθως νεότερης ηλικίας από ότι τα παιδιά με κατάγματα μετά από τυχαίο τραυματισμό (310,311). Μία ανασκόπηση των ευρημάτων από το σκελετικό σύστημα που σχετίζονται με την παιδική σωματική κακοποίηση ανέδειξε την παρουσία πολλαπλών καταγμάτων, τα οποία είναι συχνότερα μετά από κακοποίηση (311). Τα κατάγματα των πλευρών σχετίζονται περισσότερο με την παιδική σωματική κακοποίηση (311,312). Μελέτη των Greeley και συν. (313), σε 68 ασθενείς με ΑΟ, νεογνικής ηλικίας ως 18 ετών, ανέδειξε ότι 15 ασθενείς (22%) είχαν κατάγματα πλευρών. Σε ποσοστό 87% των ασθενών αυτών (13 ασθενείς) η διάγνωση της ΑΟ τέθηκε προγεννητικά ή αμέσως μετά τη γέννηση. Στους δύο ασθενείς με κατάγματα πλευρών η διάγνωση της ΑΟ τέθηκε σε ηλικία 14 μηνών και 43 μηνών. Οι ασθενείς με ΑΟ των οποίων η διάγνωση τέθηκε μετά την πρώτη εβδομάδα ζωής και μέχρι την ηλικία των 12 μηνών δεν είχαν κάταγμα πλευρών. Ποσοστό 32% των ασθενών, οι οποίοι διαγνώστηκαν με ΑΟ εμφάνισαν συχνότερα κατάγματα στα άνω και κάτω άκρα.

Παρόμοια αποτελέσματα για τον χρόνο εμφάνισης των καταγμάτων πλευρών σε ασθενείς με ΑΟ αναφέρθηκαν και σε άλλες μελέτες (314,315). Ο αριθμός, η εντόπιση και η ηλικία εμφάνισης των καταγμάτων αποτελούν κλινικά χαρακτηριστικά που μπορούν να βοηθήσουν στη διάγνωση της ΑΟ (311-313).

Οι μυς και τα οστά είναι στενά συνδεδεμένα, τόσο σε ανατομικό, όσο και σε λειτουργικό επίπεδο. Η ανατομική σχέση ανάμεσα στα οστά και στους μυς επιτρέπει την άμεση αλληλεπίδραση μέσω παρακρινικής και ενδοκρινικής δράσης (316). Δυνητικά, υπάρχουν αρκετοί λόγοι για διαταραχές του μυϊκού συστήματος στα παιδιά με ΑΟ. Μεταλλάξεις στο κολλαγόνο τύπου I μπορεί να έχουν άμεση επίδραση στο μυ, αφού το κολλαγόνο τύπου I βρίσκεται στην εξωκυττάρια θεμέλια ουσία που περιβάλλει τις μυϊκές ίνες (317) και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη μετάδοση της δύναμης του μυ στους τένοντες (318).

Επίσης, το κολλαγόνο τύπου I βρίσκεται σε αφθονία σε τένοντες και σε συνδέσμους και μπορεί να υπάρχει μεταβολή στη δομή και στις μηχανικές ιδιότητες των ιστών αυτών, όπως προκύπτει από το γεγονός ότι η υπερελαστικότητα των αρθρώσεων αποτελεί συχνό κλινικό χαρακτηριστικό στην ΑΟ (298).

Οι οστικές παραμορφώσεις στα παιδιά με ΑΟ μπορεί να οδηγήσουν σε βράχυνση του μυ, η οποία περιορίζει τη μυϊκή σύσπαση. Τα κατάγματα περιορίζουν τη σωματική άσκηση. Ακόμη κι όταν δεν υπάρχει πρόσφατο κάταγμα, η μειωμένη κινητικότητα σε ασθενείς με ΑΟ περιορίζει τη σωματική άσκηση, επιφέροντας περαιτέρω μυϊκή ατροφία (319).

Τέλος, πειραματικά δεδομένα δείχνουν, ότι υπάρχει άμεση αρνητική επίδραση των διαταραχών της θεμέλιας ουσίας των οστών στους μυς μέσω παρακρινικής δράσης. Μελέτες σε μοντέλο επίμυος με ΑΟ ανέδειξαν ότι αυξάνεται η έκφραση του TGF- β (320) και η απελευθέρωση του από τις οστεοκλάστες μπορεί να επιφέρει μείωση της μυϊκής μάζας (321).

Η χορήγηση διφωσφονικών, όπως η παμιδρονάτη, εκτός από την αντικαταβολική της δράση στα οστά, έχει άμεση επίδραση και στα μυϊκά κύτταρα (322). Η θετική δράση των διφωσφονικών στη μυϊκή ισχύ σε ασθενείς με ΑΟ είναι άμεση και πιθανόν να προκαλείται από αύξηση της λειτουργίας του μυϊκού συστήματος, παρά από αύξηση της μυϊκής μάζας (323). Μελέτη της θεραπείας με διφωσφονικά σε πειραματικό μοντέλο επίμυος με μετάσταση στα οστά ανέδειξε βελτίωση της μυϊκής

λειτουργίας και της μάζας, αναστέλλοντας την απελευθέρωση παραγόντων από τη θεμέλια ουσία οστού που έχουν ανασταλτική επίδραση στη μυϊκή λειτουργία, όπως ο TGF- β (321). Επίσης, η δράση των διφωσφονικών στη μυϊκή ισχύ μπορεί να οφείλεται στη μείωση του οστικού άλγους. Το άλγος μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία του μυϊκού συστήματος μέσω αναστολής από το κεντρικό νευρικό σύστημα ή περιφερικής συσσώρευσης φλεγμονωδών παραγόντων (324).

9.5. Σκολίωση

Παθήσεις σπονδυλικής στήλης σε ασθενείς με ΑΟ, όπως σκολίωση και κύφωση, εντύπωμα της βάσης του κρανίου, κατάγματα σπονδύλων και σπονδυλολίσθηση περιγράφονται στη βιβλιογραφία της ορθοπεδικής ειδικότητας (228-230,325-328).

Ο υψηλός επιπολασμός της σκολίωσης στον πληθυσμό των ασθενών με ΑΟ πρωτοπεριγράφηκε το 1975. Η επίπτωση της σκολίωσης αυξάνεται με την ηλικία του ασθενή. Οι ασθενείς με παραμορφώσεις του θώρακα και οι μη περιπατητικοί ασθενείς είναι επιρρεπείς στην ανάπτυξη σκολίωσης (329), όπως επίσης και τα παιδιά με ατελή οδοντινογένεση. Στα παιδιά με ΑΟ η επίπτωση και η βαρύτητα της σκολίωσης αυξάνεται με τη βαρύτητα και τον τύπο της ΑΟ και την ηλικία (330,331). Το ποσοστό εμφάνισης της σκολίωσης στα παιδιά με ΑΟ κυμαίνεται από 20% ως 80% (143,145,329,332,333). Στη μελέτη των Sato και συν. (334) σε 437 ασθενείς με ΑΟ που οφείλεται σε μεταλλάξεις στα γονίδια COL1A1 ή COL1A2, το 55% των ασθενών είχαν σκολίωση. Ο επιπολασμός της σκολίωσης ήταν υψηλότερος στον τύπο III της ΑΟ (89%) και ακολουθούσε ο τύπος IV (61%) και ο τύπος I (36%).

Η παθογένεια της σκολίωσης στους ασθενείς με ΑΟ δεν έχει σαφώς διευκρινιστεί. Ως πρώιμοι ενεργοποιητικοί παράγοντες αποτελούν τα μικροκατάγματα των σπονδύλων, λόγω της ευθραυστότητας των οστών, όπως επίσης και ο τραυματισμός των επιφυσιακών πλακών των σπονδυλικών σωμάτων (145). Δευτερογενείς παράγοντες, όπως η χαλαρότητα των συνδέσμων της σπονδυλικής στήλης, η ανισοσκελία, η πυελική κλίση, οι παθήσεις των μεσοσπονδύλιων δίσκων, μπορεί να συμβάλλουν στην επιδείνωση της σκολιωτικής καμπύλης (24,143,230,335). Αντίθετα, υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι η χαλαρότητα των συνδέσμων δεν επηρεάζει την παραμόρφωση της σπονδυλικής στήλης στους ασθενείς με ΑΟ (145,336).

Οι Arponen και συν. (336) αναφέρουν σε 47 ασθενείς με ΑΟ, ηλικίας ενός ως 19 ετών, υπερελαστικότητα των αρθρώσεων στο 70% των ασθενών και σκολίωση στο 26%, καθώς και παθήσεις της βάσης του κρανίου στο 26%. Ο επιπολασμός της υπερελαστικότητας των αρθρώσεων ήταν ανεξάρτητος παράγοντας από τη βαρύτητα της ΑΟ, ενώ η σκολίωση και οι παθήσεις της βάσης του κρανίου ήταν συχνά ευρήματα στη μέτρια και σοβαρή βαρύτητας μορφή ΑΟ. Δεν υπήρχε συσχέτιση ανάμεσα στην υπερελαστικότητα των αρθρώσεων και στη σκολίωση ή στις παθήσεις της βάσης του κρανίου. Σημαντική θετική συσχέτιση σημειώθηκε, ωστόσο, ανάμεσα στη σκολίωση και στις παθήσεις της βάσης του κρανίου.

Αναφέρεται ότι το εντύπωμα της βάσης του κρανίου σχετίζεται περισσότερο με κύφωση παρά με σκολίωση σε παιδιά με ΑΟ στα οποία δεν χορηγήθηκε θεραπεία με διφωσφονικά (145). Στη μελέτη των Åström και συν. (157), με μέση διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών 4.5 έτη, κανένα παιδί δεν εμφάνισε σκολίωση, κύφωση ή εντύπωμα της βάσης του κρανίου μετά την έναρξη της θεραπείας με διφωσφονικά και η σκολίωση σε ένα παιδί παρέμεινε αμετάβλητη μετά την έναρξη θεραπείας.

Οι Anissipour και συν. (337) βρήκαν ότι η έναρξη θεραπείας με διφωσφονικά πριν από την ηλικία των έξι ετών, σε παιδιά με βαριά μορφή ΑΟ, μειώνει σημαντικά το βαθμό εξέλιξης της σκολιωτικής καμπύλης, ενώ σε μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς και σε ασθενείς με ήπια μορφή ΑΟ τα διφωσφονικά δεν έχουν επίδραση στην εξέλιξη της σκολίωσης.

Σε πρόσφατη μελέτη των Sato και συν. (334) κατά τη διάρκεια των πρώτων δύο ως τεσσάρων ετών της θεραπείας με διφωσφονικά, στους ασθενείς με ΑΟ τύπου III, ο ρυθμός επιδείνωσης της γωνίας Cobb της σκολίωσης ήταν μικρότερος συγκριτικά με πριν την έναρξη θεραπείας, ενώ στους τύπους I και IV η θεραπεία με διφωσφονικά δεν είχε συσχέτιση με τον ρυθμό μεταβολής της γωνίας Cobb. Στη διάρκεια της σκελετικής ωρίμανσης, ο επιπολασμός της σκολίωσης ήταν παρόμοιος στους ασθενείς που άρχισαν θεραπεία με διφωσφονικά πριν από την ηλικία των πέντε ετών και στους ασθενείς που άρχισαν θεραπεία μετά την ηλικία των 10 ετών ή δεν έλαβαν θεραπεία για όλους τους τύπους ΑΟ (334).

Σε ασθενείς με ΑΟ που βρίσκονται στην ανάπτυξη, αναφέρεται, ότι η εμφάνιση της σκολίωσης σχετίζεται με χαμηλή οστική πυκνότητα (338). Αντίθετα, οι Engelberg και συν. (339) αναφέρουν, ότι δεν εμφάνισαν σκολίωση όλοι οι ασθενείς με σημαντικά χαμηλή οστική πυκνότητα, με μέτρια και βαριά μορφή ΑΟ, με πλατυσπονδυλία και υπερελαστικότητα

των αρθρώσεων. Παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση σκολίωσης σε παιδιά με ΑΟ, στα οποία δεν χορηγήθηκαν διφωσφονικά ήταν η καθυστέρηση της κινητικής ανάπτυξης. Επομένως, η επίδραση των διφωσφονικών στις παθήσεις της βάσης του κρανίου και της σπονδυλικής στήλης μένει να διευκρινιστεί.

Η εξέλιξη της σκολίωσης μελετήθηκε λεπτομερώς από τους Hanscom και συν. (24) και Hanscom και Bloom (242), οι οποίοι χρησιμοποίησαν ακτινολογικά κριτήρια για να αναγνωρίσουν έξι κατηγορίες (Α - F) της σκολίωσης. Ασθενείς με τύπο Α σκολίωσης είχαν ήπιας βαρύτητας μορφή ΑΟ και η εξέλιξη της σκολίωσης μπορούσε να αντιμετωπισθεί με αρθροδεσία της σπονδυλικής στήλης. Ασθενείς με τύπο F σκολίωσης, με σοβαρής βαρύτητας μορφή ΑΟ δεν επιβίωσαν. Ασθενείς με τύπο Β, C, D και Ε σκολίωσης είχαν σχεδόν πάντα εξέλιξη της σκολίωσης και τα αποτελέσματα της αρθροδεσίας της σπονδυλικής στήλης ήταν ποικίλα.

Η θεραπεία της σκολίωσης είναι είτε συντηρητική, είτε χειρουργική. Η θεραπεία της σκολίωσης στους ασθενείς με ΑΟ είναι ιδιαίτερα δύσκολη, λόγω του κοντού αναστήματος των ασθενών, της παραμόρφωσης του θωρακικού κλωβού, των πλευρών και των σπονδύλων. Η μη χειρουργική αντιμετώπιση της σκολίωσης περιλαμβάνει τακτική παρακολούθηση για την εξέλιξη της σκολίωσης και χρήση κηδεμόνων. Ο μαλακός κηδεμόνας χρησιμοποιείται, κυρίως, στους ασθενείς με σκολίωση όταν η γωνία Cobb είναι μικρότερη από 30° και η ηλικία είναι μικρότερη από εννέα ετών (331,340). Η χειρουργική θεραπεία συνιστάται, όταν η παραμόρφωση της σπονδυλικής στήλης επιδεινώνεται και η σκολίωση προκαλεί άλγος, με στόχο τη μεγιστοποίηση της λειτουργικότητας και την ελαχιστοποίηση της παραμόρφωσης και της αναπηρίας των ασθενών με ΑΟ. Αν η γωνία Cobb είναι 35 - 40°, ενδείκνυται η σπονδυλική σύντηξη (σπονδυλοδεσία), ανεξάρτητα από την ηλικία του ασθενή, εκτός κι αν υπάρχουν αντενδείξεις (230,341). Ανεξάρτητα από την τεχνική της σπονδυλικής σύντηξης, το ποσοστό διόρθωσης της σκολιωτικής καμπύλης κυμαίνεται από 17% ως 36% (325,342). Η χειρουργική αντιμετώπιση αποσκοπεί στη σταθεροποίηση της σκολιωτικής καμπύλης κι όχι στην πλήρη διόρθωση της (343-345).

10. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΑΤΕΛΟΥΣ ΟΣΤΕΟΓΕΝΕΣΗΣ

Η διάγνωση των τύπων της ΑΟ, όπως προτείνεται από τη «Νοσολογία και Ταξινόμηση των Γενετικών Σκελετικών Νοσημάτων» (42) το 2015, μπορεί να τεθεί χρησιμοποιώντας το ιστορικό του ασθενούς, την κλινική εξέταση και τις ακτινογραφίες.

Εμβρυική υπερηχογραφική μελέτη μπορεί να διενεργηθεί για την ανίχνευση σκελετικών παραμορφώσεων στο πρώτο και νωρίς στο δεύτερο τρίμηνο κύησης, καθώς, και για τη μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας. Στη μορφή της ΑΟ που καταλήγει σε θάνατο κατά την περιγεννητική περίοδο, οι οστικές ανωμαλίες μπορούν να διαπιστωθούν μεταξύ της 13^{ης} και 14^{ης} εβδομάδας κύησης (124,131).

Τη 16^η εβδομάδα κύησης το μήκος του μηριαίου οστού υπολείπεται των μετρήσεων σε αντιστοιχία εβδομάδων κύησης κατά δύο ή περισσότερων εβδομάδων, η επιμετάλλωση του θόλου του κρανίου απουσιάζει και οι πλευρές έχουν κατάγματα (10,124).

Στις μορφές ΑΟ με προοδευτική παραμόρφωση, μεταξύ της 17^{ης} και 18^{ης} εβδομάδας κύησης το μήκος του μηριαίου οστού είναι βραχύ και βρίσκεται εκτός των κατώτερων φυσιολογικών ορίων στις καμπύλες ανάπτυξης για την ηλικία κύησης (10,124).

Η ανίχνευση αυξημένης αυχενικής διαφάνειας του εμβρύου μεταξύ της 11^{ης} και 14^{ης} εβδομάδας κύησης σχετίζεται με ένα ευρύ φάσμα γενετικών συνδρόμων (346). Αυξημένο πάχος αυχενικής διαφάνειας έχει αναφερθεί σε τύπο II ΑΟ (347).

Η προγεννητική διάγνωση της ΑΟ είναι δυνατή στην περίπτωση ταυτοποίησης γνωστής μεταλλαγής στο γενωμικό DNA που λαμβάνεται από δείγμα κυττάρων χοριακής λάχνης και αμνιακών κυττάρων μεταξύ 14^{ης} και 20^{ης} εβδομάδας κύησης (51,348).

Η κλινική διάγνωση της ΑΟ βασίζεται, κυρίως, στα ιδιαίτερα σημεία και συμπτώματα των τύπων της ΑΟ. Η παρουσία του κυανού χιτώνα των οφθαλμών δεν αποτελεί παθογνωμονικό σημείο ΑΟ. Η ατελής οδοντινογένεση αποτελεί κλινικό σημείο που εμφανίζεται πιο συχνά στα νεογλά παρά στα μόνιμα δόντια (265). Ακόμη και ασθενείς των οποίων τα δόντια φαίνονται φυσιολογικά, συχνά παρουσιάζουν διαταραχές στην ακτινολογική ή στην ιστολογική εξέταση (273,349,350).

Κλινικά εμφανής απώλεια της ακοής παρατηρείται σπάνια τις πρώτες δύο δεκαετίες της ζωής, παρά το γεγονός, ότι ήπιες διαταραχές της ακοής

μπορούν να ανευρεθούν σε μεγάλο ποσοστό παιδιών και εφήβων με ΑΟ (14,217,221). Ωστόσο, περίπου οι μισοί από τους ασθενείς άνω των 50 ετών αναφέρουν απώλεια ακοής και μεγάλο ποσοστό αυτών έχουν παθολογικά ευρήματα στις ακουομετρικές μελέτες.

Η ιστομορφομετρική ανάλυση με βιοψία της λαγόνιας ακρολοφίας σε άτομα με ΑΟ που προκαλείται από ελαττώματα στο κολλαγόνο τύπου I (τύποι I - IV) (169) ή από μεταλλαγές και σε άλλα γονίδια (30) δείχνει μείωση του αριθμού των οστικών δοκίδων και αύξηση της οστικής ανακατασκευής, ενώ η ιστολογική ανάλυση διαφέρει στους τύπους V και VI (28,29). Αυτή η επεμβατική μέθοδος αντικαταστάθηκε από τη μοριακή ανάλυση για όλους τους τύπους ΑΟ και μέτρηση της συγκέντρωσης του παράγοντα PEDF στον ορό για τον τύπο VI (2).

Η μοριακή ανάλυση του κολλαγόνου τύπου I παρέχει χρήσιμες πληροφορίες και βοηθάει στη γενετική συμβουλευτική. Είναι, άλλωστε, γνωστό για περισσότερο από 30 έτη, ότι μορφές της ΑΟ συχνότερα προκαλούνται από μεταλλαγή σε ένα από τα δύο γονίδια που κωδικοποιούν τις άλφα αλυσίδες του κολλαγόνου τύπου I, COL1A1 ή COL1A2 (2). Η μοριακή διάγνωση της ΑΟ τέθηκε αρχικά εξετάζοντας την πρωτεΐνη του κολλαγόνου τύπου I από ινοβλάστες του δέρματος (351,352). Η βιοψία δέρματος πραγματοποιείται με ανάλυση της δομής της πρωτεΐνης του κολλαγόνου από καλλιιεργημένους ινοβλάστες δέρματος χρησιμοποιώντας πηκτή ακρυλαμίδης (353). Η ηλεκτροφορητική ανάλυση της πρωτεΐνης είναι θετική περίπου στο 90% των περιπτώσεων με πιθανή ΑΟ (354). Αργότερα, για τη μοριακή διάγνωση της ΑΟ χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος αλληλούχισης κατά Sanger των γονιδίων COL1A1 και COL1A2. Και οι δύο προσεγγίσεις έχουν υψηλή διαγνωστική απόδοση στην ΑΟ με τυπικό φαινότυπο. Για παράδειγμα, με ανάλυση της πρωτεΐνης του κολλαγόνου σε 132 άτομα με «τυπική μη θανατηφόρα μορφή ΑΟ» ανιχνεύτηκαν βιοχημικές ανωμαλίες στο 87% των περιπτώσεων (352). Με την πιο λεπτομερή μέθοδο αλληλούχισης κατά Sanger, παθογόνες μεταλλαγές των γονιδίων COL1A1 και COL1A2 εντοπίστηκαν στο 87% από τα 142 παιδιά με «τυπική μορφή ΑΟ» (11).

Ξεκινώντας το 2006, μεταλλαγές σε τουλάχιστον 17 γονίδια, διαφορετικά από τα δύο γονίδια που κωδικοποιούν τις αλυσίδες COL1A1 και COL1A2, συνδέθηκαν με φαινοτύπους ΑΟ (41). Οι περισσότερες από αυτές τις μεταλλαγές στα γονίδια οδηγούν σε μορφές ΑΟ, οι οποίες

κληρονομούνται με τον υπολειπόμενο χαρακτήρα. Ωστόσο, μεταλλάξεις σε δύο γονίδια (IFITM5, P4HB) σχετίζονται με τις μορφές της ΑΟ που κληρονομούνται με τον επικρατή χαρακτήρα και ένα γονίδιο (PLS3) μπορεί να οδηγήσει σε μορφή ΑΟ που κληρονομείται με τον φυλοσύνδετο χαρακτήρα. Συμπεριλαμβάνοντας αυτά τα «νέα» γονίδια στην ανάλυση της αλληλουχίας της ομάδας των γονιδίων της ΑΟ μπορεί να αυξηθεί η κλινική ευαισθησία της μοριακής διάγνωσης της ΑΟ.

Προς το παρόν, δεν είναι γνωστό το ποσοστό των ατόμων με «τυπικό φαινότυπο ΑΟ» που έχουν παθογόνες μεταλλάξεις σε ένα από τα γονίδια ΑΟ που ανακαλύφθηκαν πρόσφατα. Επίσης, δεν είναι σαφής η συχνότητα των παθογόνων μεταλλαγών σε κάθε ένα από τα «νέα» γονίδια που σχετίζονται με την ΑΟ και προκαλούν τη νόσο. Αυτά τα δεδομένα θα ήταν χρήσιμα για την περαιτέρω βελτίωση στη μοριακή διάγνωση της ΑΟ και την εκτίμηση του αριθμού των ατόμων που θα μπορούσαν να επωφεληθούν από τη μελλοντική ανάπτυξη ειδικών γονιδιακών θεραπευτικών προσεγγίσεων.

Σε πρόσφατη μελέτη των Bardai και συν. (355) αξιολογήθηκαν τα αποτελέσματα της μοριακής ανάλυσης των ταυτοποιημένων γονιδίων της ΑΟ σε 598 άτομα με «τυπικό φαινότυπο ΑΟ». Η ανάλυση της αλληλουχίας του γενωμικού DNA ανέδειξε μεταλλάξεις που προκαλούν νόσο σε 585 από τα 598 άτομα (98%) με «τυπικό φαινότυπο ΑΟ». Συχνά θεωρείται ότι ποσοστό μεγαλύτερο από το 90% των ατόμων με ΑΟ έχουν μεταλλάξεις σε ένα από τα δύο γονίδια COL1A1 και COL1A2 (51,59). Τα αποτελέσματα της πιο πάνω μελέτης αντιστοιχούν στο ποσοστό αυτό για τον τύπο I της ΑΟ. Βρέθηκε, όμως, ότι μεταλλάξεις στα γονίδια COL1A1 και COL1A2 που κληρονομούνται με τον επικρατή χαρακτήρα ευθύνονται για τη νόσο μόνο σε 264 από τα 342 άτομα με μέτρια ως βαριά μορφή ΑΟ (77%).

Ομοίως, οι Lindahl και συν. (11) διαπίστωσαν μεταλλάξεις στα γονίδια COL1A1 και COL1A2 σε 31 από τα 43 παιδιά (72%) με ΑΟ τύπου III και IV. Η εντύπωση ότι πάνω από το 90% των ατόμων με ΑΟ έχουν μεταλλαγή στα γονίδια COL1A1 και COL1A2 βασίζεται, κυρίως, σε μελέτες οικογενειών με ΑΟ που κληρονομείται με τον επικρατή χαρακτήρα (356). Ωστόσο, τα αποτελέσματα αυτών των μελετών δεν αφορούν τη μέτρια ως βαριά μορφή ΑΟ, επειδή στα άτομα αυτά η νόσος συχνά κληρονομείται με τον υπολειπόμενο χαρακτήρα. Επίσης, στη μελέτη των Bardai και συν. (355) στις μέτριας ως σοβαρής βαρύτητας

μορφές ΑΟ βρέθηκαν μεταλλάξεις στα γονίδια IFITM5 (9%) και P4HB (0.6%). Σε ποσοστό 12% των ατόμων με μέτρια ως βαριά μορφή ΑΟ, παρατηρήθηκαν μεταλλάξεις στα γονίδια με υπολειπόμενη κληρονομικότητα, με πιο συχνά τα γονίδια SERPINF1 (4.0%) και CRTAP (2.9%). Περίπου στο 20% των ατόμων με μέτρια ως βαριά μορφή ΑΟ διαπιστώθηκαν μεταλλάξεις σε γονίδια διαφορετικά από τα COL1A1 και COL1A2.

Έτσι, η μοριακή διάγνωση με ανάλυση της αλληλουχίας του DNA είναι χρήσιμη για τον εντοπισμό της συγκεκριμένης αιτίας της ΑΟ. Δεν παρέχει μόνο ακριβείς πληροφορίες σχετικά με τον κίνδυνο επανεμφάνισης της νόσου (επικρατούσα ή υπολειπόμενη κληρονομικότητα) στα προσβεβλημένα άτομα και στις οικογένειες τους, αλλά επιτρέπει και τον προσδιορισμό των προσβεβλημένων μελών της οικογένειας με μεγάλο βαθμό ακρίβειας. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό σε ΑΟ τύπου I, όπου τα κλινικά συμπτώματα της νόσου μπορεί να είναι ελάχιστα. Ωστόσο, η μοριακή διάγνωση έχει πολύ χαμηλή απόδοση σε βρέφη που αξιολογούνται με υποψία παιδικής κακοποίησης και στα οποία δεν παρατηρούνται κλινικά χαρακτηριστικά της ΑΟ στη λεπτομερή κλινική εξέταση (59,357).

Επιπλέον, η μοριακή διάγνωση μπορεί να προσφέρει στην κλινική διαχείριση των ασθενών, όπως για παράδειγμα, η κλινική διάγνωση της ΑΟ τύπου V βασίζεται στην παρουσία υπερπλαστικού πόρου ή στην οστεοποίηση της μεσόστεης μεμβράνης στο αντιβράχιο, ωστόσο αυτά τα ευρήματα ενδέχεται να μην ανευρίσκονται στα μικρά παιδιά (103,358). Με την εύρεση της ειδικής μεταλλάξης του γονιδίου IFITM5 στον τύπο V της ΑΟ παρέχονται πληροφορίες στον ιατρό για τον αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών ΑΟ τύπου V στον ασθενή, όπως ο σχηματισμός υπερπλαστικού πόρου (359), η εξάρθρωση της κεφαλής της κερκίδας (360) και οι ανωμαλίες της κρανιοαυχενικής συμβολής (243). Αντικαταστάσεις της γλυκίνης στην τριπλή έλικα του κολλαγόνου τύπου I που προκαλείται από μεταλλάξεις στο εξόνιο 49 του γονιδίου COL1A2 βρέθηκαν σε παιδιά με ΑΟ τα οποία είχαν ενδοκρανιακή αιμορραγία και βραχυδακτυλία (361). Μεταλλάξεις που επηρεάζουν το καρβοξυτελικό προπεπτίδιο κολλαγόνου τύπου I συχνά σχετίζονται με δυσπλασία του ισχίου (362). Ο εντοπισμός συγκεκριμένων μεταλλαγών στο γονίδιο SERPINF1 μπορεί να επηρεάσει την επιλογή της φαρμακευτικής αγωγής, αφού η ενδοφλέβια χορήγηση διφωσφονικών είναι λιγότερο

αποτελεσματική σε μεταλλάξεις στο γονίδιο SERPINF1 συγκριτικά με άλλες μεταλλάξεις. Η θεραπεία με αντισώματα RANKL έχει δείξει ελπιδοφόρα αποτελέσματα σε ασθενείς με μεταλλάξεις στο γονίδιο SERPINF1 (363,364).

Η μοριακή διάγνωση της ΑΟ, προς το παρόν, πραγματοποιείται συνήθως με ανάλυση της αλληλουχίας του DNA ομάδας στοχευμένων γονιδίων (μαζική αλληλούχιση υψηλής απόδοσης ή μαζική αλληλούχιση επόμενης γενιάς - Next Generation Sequencing, NGS) (365,366). Το πλεονέκτημα αυτής της τεχνικής συγκριτικά με την κλασική ανάλυση αλληλουχίας κατά Sanger, είναι ότι όλα τα γνωστά γονίδια που σχετίζονται με ΑΟ μπορούν να αναλυθούν σε μια ενιαία εκτέλεση, η οποία μειώνει τον χρόνο και το κόστος της ανάλυσης.

11. ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΑΤΕΛΟΥΣ ΟΣΤΕΟΓΕΝΕΣΗΣ

Η διαφορική διάγνωση της ΑΟ εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ηλικία, κατά την οποία ο ασθενής θα εκτιμηθεί (39). Κλινικά χαρακτηριστικά που βοηθούν στη διαφορική διάγνωση της ΑΟ από άλλες οντότητες, περιλαμβάνουν το τριγωνικό προσωπείο, τον κυανό σκληρό χιτώνα των οφθαλμών, την υπερελαστικότητα των αρθρώσεων, την ατελή οδοντιογένεση και την απώλεια ακοής.

11.1. Προγεννητικά

Ο προγεννητικός υπερηχογραφικός έλεγχος ή τα ακτινογραφικά ευρήματα μπορούν να οδηγήσουν στη διάγνωση της υποφωσφατασίας, της θανατοφορικής δυσπλασίας, της καμπτομελικής δυσπλασίας και της αχονδρογένεσης, όπως επίσης και της μορφής ΑΟ που καταλήγει σε θάνατο κατά την περιγεννητική περίοδο. Σε ορισμένες περιπτώσεις, χρησιμοποιούνται συμπληρωματικά βιοχημικές ή μοριακές εξετάσεις.

11.1.1. Υποφωσφατασία

Η υποφωσφατασία αποτελεί μία ενδογενή διαταραχή του μεταβολισμού, η οποία χαρακτηρίζεται κλινικά από ελαττωμένη επιμετάλλωση των οστών ή/και των δοντιών και βιοχημικά από υπολειτουργία του μη ειδικού ιστικού ισοενζύμου της αλκαλικής

φωσφατάσης (tissue-nonspecific isoenzyme of alkaline phosphatase, TNSALP) (367). Οφείλεται σε ομόζυγη ή σύνθετη ετεροζυγωτική μεταλλαγή στο γονίδιο που κωδικοποιεί το TNSALP και βρίσκεται στο χρωμόσωμα 1p36 (368). Κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο ή αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα με περισσότερες από 300 μεταλλαγές στο γονίδιο TNSALP, κάτι που δικαιολογεί και το ευρύ φάσμα βαρύτητας της νόσου (369).

Περιγράφονται έξι κλινικές μορφές με βάση την ηλικία διάγνωσης της νόσου και τη βαρύτητα των κλινικών χαρακτηριστικών (367). Η περιγεννητική μορφή υποφωσφατασίας, η οποία καταλήγει σε θάνατο, χαρακτηρίζεται από αναπνευστική ανεπάρκεια και υπερασβεστιαϊμία. Η καλοήθης περιγεννητική μορφή παρουσιάζει σκελετικές εκδηλώσεις ενδομήτρια και αργή εξελικτική κλινική πορεία σε μία από τις ηπιότερες, παιδική ή ενήλικη, μορφές της νόσου. Η βρεφική μορφή υποφωσφατασίας εκδηλώνεται πριν από την ηλικία των έξι μηνών με ανεπαρκή πρόσληψη βάρους σώματος, υποτονία, μεγάλο εύρος πηγών κρανίου και παραμορφωτική ραχίτιδα. Η υπερασβεστιαϊμία και η υπερασβεστιουρία οδηγούν σε νεφρασβέστωση. Περίπου οι μισοί από τους ασθενείς πεθαίνουν σε ηλικία μικρότερη του ενός έτους. Η παιδική (νεανική) μορφή της νόσου χαρακτηρίζεται από μειωμένη οστική πυκνότητα για την ηλικία, αυτόματα κατάγματα και εκδηλώσεις ραχίτιδας, καθώς και πρόωρη απώλεια των νεογιλών δοντιών. Στην ενήλικη μορφή η υποφωσφατασία παρουσιάζεται στη μέση ηλικία και χαρακτηρίζεται από κατάγματα κόπωσης και ψευδοκατάγματα των κάτω άκρων και μερικές φορές με πρόωρη απώλεια της μόνιμης οδοντοφυΐας. Η οδοντοϋποφωσφατασία χαρακτηρίζεται από πρόωρη απώλεια των νεογιλών δοντιών ή/και σοβαρή οδοντική τερηδόνα, χωρίς σκελετικές εκδηλώσεις.

11.1.2. Θανατοφορική δυσπλασία

Η θανατοφορική δυσπλασία τύπου I αποτελεί σύνδρομο με σοβαρού βαθμού κοντά άκρα, που καταλήγει σε θάνατο κατά την περιγεννητική περίοδο. Προκαλείται από ετεροζυγωτική μεταλλαγή στο γονίδιο που κωδικοποιεί τον υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών 3 (fibroblast growth factor receptor-3, FGFR3) και βρίσκεται στο χρωμόσωμα 4p16 (370). Τα υπερηχογραφικά ευρήματα στο πρώτο

τρίμηνο της κύησης, μεταξύ 12^{ης} και 14^{ης} εβδομάδας κύησης, περιλαμβάνουν βράχυνση των μακρών οστών των άκρων. Σε ορισμένες περιπτώσεις, παρατηρείται αυξημένη αυχενική διαφάνεια ή/και παθολογική ροή στον φλεβικό πόρο. Στο 2^ο και 3^ο τρίμηνο της κύησης, το υπερηχογράφημα αναδεικνύει υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη, μήκος άκρων μικρότερο από την πέμπτη εκατοστιαία θέση, οστεοποίηση (επιμετάλλωση) των σωμάτων των σπονδύλων και του κρανίου, πλατυσπονδυλία, στενό θωρακικό κλωβό με υποπολαστικές κοντές πλευρές, κυρτά μηριαία οστά σαν «ακουστικό τηλεφώνου», διάταση των κοιλιών του εγκεφάλου, μακροκεφαλία, κεφάλι σαν «φύλλο τριφυλλιού» (συχνά στον τύπο II, περιστασιακά στον τύπο I) και πολυυδράμνιο (371,372).

11.1.3. Καμπομελική δυσπλασία

Η καμπομελική δυσπλασία αποτελεί σκελετική δυσπλασία, η οποία κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα και προκαλείται από ετεροζυγωτική μεταλλαγή στο γονίδιο SOX9, το οποίο ρυθμίζει την έκφραση του γονιδίου COL2A1 και βρίσκεται στο χρωμόσωμα 17q24 (373).

Χαρακτηρίζεται από κοντά άκρα, τοξοειδή παραμόρφωση των μακρών οστών, κυρίως των κάτω άκρων, υποπλαστικές ωμοπλάτες, στενά λαγόνια οστά και μη επιμετάλλωση του αυχένα του τόξου των θωρακικών σπονδύλων. Οι ασθενείς συνήθως πεθαίνουν κατά το πρώτο έτος ζωής από αναπνευστική ανεπάρκεια, λόγω του μικρού θωρακικού κλωβού και της υποπλασίας του τραχειοβρογχικού δένδρου. Επίσης, στους ασθενείς με καμπομελική δυσπλασία παρατηρούνται υπερτελορισμός, μικρογναθία και λυκόστομα (374). Επιπλέον, μεταλλαγές στο γονίδιο SOX9 που προκαλούν καμπομελική δυσπλασία, παρουσιάζουν συσχέτιση με ασυμφωνία καρυότυπου (46,XY) με φαινότυπο (θήλεος) και ποικίλου βαθμού δυσγενεσία των γονάδων (375).

11.1.4. Αχονδρογένεση

Η αχονδρογένεση τύπου IB, πρόκειται για σοβαρή μορφή χονδροδυσπλασίας, μία σκελετική δυσπλασία που προκαλείται από ομόζυγη ή σύνθετη ετεροζυγωτική μεταλλαγή στο γονίδιο

SLC26A2 (solute carrier family 26, member 2), το οποίο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 5q32 (376). Χαρακτηρίζεται από μικρό κορμό και συγκριτικά μεγάλο κεφάλι. Η διάγνωση είναι δυνατή από τη 14^η - 15^η εβδομάδα κύησης. Τα πιο συνήθη και χαρακτηριστικά υπερηχογραφικά ευρήματα είναι η σημαντική βράχυνση των άκρων, ο στενός θώρακας, το μεγάλο κεφάλι, ο βραχύς κορμός, η μειωμένη επιμετάλλωση των οστών του κρανίου και των σπονδυλικών σωμάτων και τα κατάγματα των πλευρών. Παρατηρείται εμβρυικός ύδρωπας και συνήθως επέρχεται θάνατος ενδομήτρια ή κατά το πρώτο 24ωρο ζωής λόγω απλασίας πνευμόνων (377).

11.2. Βρεφική και παιδική ηλικία

11.2.1. Σωματική κακοποίηση στην παιδική ηλικία

Η σωματική κακοποίηση στην παιδική ηλικία αποτελεί συχνή αιτία καταγμάτων, με υψηλότερη επίπτωση το πρώτο έτος ζωής (378). Κλινικά, οι ήπιες βαρύτητας μορφές ΑΟ είναι δύσκολο να διακριθούν από τη σωματική κακοποίηση. Ο επιπολασμός της σωματικής κακοποίησης είναι πολύ μεγαλύτερος από τον επιπολασμό της ΑΟ. Σπάνια σωματική κακοποίηση, μη τυχαίος τραυματισμός, μπορεί να υποστεί παιδί με ΑΟ. Το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό, η κλινική εξέταση, τα ακτινολογικά ευρήματα και η κλινική εικόνα συμβάλλουν στη διαφορική διάγνωση της ΑΟ από την παιδική κακοποίηση.

Η αλληλεπικάλυψη, όσο αφορά στα κλινικά χαρακτηριστικά, περιλαμβάνει πολλαπλά ή επαναλαμβανόμενα κατάγματα, κατάγματα χωρίς ιστορικό τραύματος και εμφάνιση καταγμάτων σε διάφορες ηλικίες και σε διαφορετικές φάσεις πώρωσης (379,380).

Η συνεχιζόμενη εμφάνιση καταγμάτων σε παιδί που απομακρύνθηκε από περιβάλλον κακής μεταχείρισης υποστηρίζει τη διάγνωση της ΑΟ. Τα κατάγματα στις μεταφύσεις και στις πλευρές είναι σχεδόν παθολογικά για σωματική κακοποίηση παιδιών, μπορούν όμως να εμφανισθούν και στην ΑΟ (124).

Επίσης, η κυανή απόχρωση του σκληρού χιτώνα των οφθαλμών δεν προσφέρει στη διαφορική διάγνωση της ΑΟ από την κακοποίηση, επειδή παρατηρείται συχνά και σε φυσιολογικά παιδιά, μέχρι την ηλικία περίπου

των 18 μηνών (124). Παιδιά με ΑΟ τύπου IV μπορεί να μην έχουν κυανή απόχρωση σκληρού χιτώνα οφθαλμών.

Το οικογενειακό ιστορικό συχνά δεν είναι επιβοηθητικό. Συγκεκριμένα, σε οικογένειες που εκδηλώνεται παιδική κακοποίηση, συχνά υπάρχει οικογενειακό ιστορικό συχνών καταγμάτων, ενώ αντίθετα, στο οικογενειακό ιστορικό ατόμων με ΑΟ δεν υπάρχει άλλο προσβεβλημένο άτομο με ΑΟ, λόγω νέας μεταλλαγής στο άτομο της οικογένειας ή ήπιας μορφής ΑΟ σε συγγενείς της ίδιας οικογένειας (124).

Ο εργαστηριακός έλεγχος (βιοχημικές εξετάσεις ή μοριακή γενετική ανάλυση των COL1A1 και COL1A2) συχνά δεν χρειάζεται και μπορεί να καθυστερήσει την κατάλληλη υποστήριξη παιδιών με σωματική κακοποίηση (380).

11.2.2. Σύνδρομο Bruck

Το σύνδρομο Bruck χαρακτηρίζεται από συγγενείς συγκάμψεις μεγάλων αρθρώσεων και πετρώγια στις προσβεβλημένες αρθρώσεις, κατάγματα στη βρεφική ή πρώτη παιδική ηλικία, κοντό ανάστημα, σοβαρού βαθμού παραμορφώσεις άκρων και σκολίωση (381). Κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και προκαλείται (σύνδρομο Bruck 1) από ομόζυγη μεταλλαγή στο γονίδιο FKBP10 (94), το οποίο κωδικοποιεί την πρωτεΐνη FKBP65 και βρίσκεται στο χρωμόσωμα 17q21 (97). Σε μερικές περιπτώσεις (σύνδρομο Bruck 2), οφείλεται σε ομόζυγη μεταλλαγή στο γονίδιο PLOD2, το οποίο κωδικοποιεί το τελοπεπτιδίο λυσίνη υδροξυλάση 2 και βρίσκεται στο χρωμόσωμα 3q24 (96). Το LH2 προάγει την υδροξυλίωση του τελοπεπτιδίου λυσίνη, η οποία συμβάλλει στη δημιουργία διασταυρούμενων δεσμών μεταξύ διαφορετικών μορίων κολλαγόνου (98,382). Υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν την άμεση αλληλεπίδραση της πρωτεΐνης FKBP65 και του τελοπεπτιδίου LH2. Οι ασθενείς με σύνδρομο Bruck με μεταλλαγή είτε στο γονίδιο FKBP10 ή στο γονίδιο PLOD2 έχουν μειωμένους διασταυρούμενους δεσμούς στο κολλαγόνο των οστών (93). Επίσης, στους ασθενείς με μεταλλαγή στο γονίδιο FKBP10, το κολλαγόνο στην εξωκυττάρια θεμέλια ουσία είναι μειωμένο, όπως και η υδροξυλίωση του τελοπεπτιδίου λυσίνη (92). Στο σύνδρομο Bruck και στην ΑΟ υπάρχει αλληλεπικάλυψη όσο αφορά τα κλινικά χαρακτηριστικά και τις γενετικές αιτίες (93).

11.2.3. Σύνδρομο οστεοπορωτικού ψευδογλοιώματος

Το σύνδρομο οστεοπορωτικού ψευδογλοιώματος προκαλείται από ομόζυγη ή σύνθετη ετεροζυγωτική μεταλλαγή στο γονίδιο LRP5 που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη LRP5 (383), το οποίο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 11q13 (384). Η πρωτεΐνη LRP5 επηρεάζει την αύξηση της οστικής μάζας στην ανάπτυξη. Το σύνδρομο κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα (385). Ο Beighton και συν. (386), αρχικά χαρακτήρισαν τη διαταραχή, σε ασθενείς με βαριά μορφή ΑΟ και τύφλωση, λόγω υπερπλασίας του υαλοειδούς σώματος, θόλωσης του κερατοειδή χιτώνα και γλαυκώματος, ως «οφθαλμική μορφή ΑΟ». Οι Frontali και Dallapiccola (387) κατέληξαν στο συμπέρασμα, ότι αποτελεί το σύνδρομο οστεοπορωτικού ψευδογλοιώματος και στη συνέχεια η διάγνωση αυτή επιβεβαιώθηκε (388).

11.2.4. Σύνδρομο Cole-Carpenter

Το σύνδρομο Cole-Carpenter πρωτοπεριγράφηκε από τους Cole και Carpenter το 1987 σε δύο αγόρια με ευθραυστότητα των οστών, πολλαπλά κατάγματα, κρανιοσυνοστέωση, εξόφθαλμο, υδροκέφαλο και ιδιάζον προσωπείο (31). Ονόμασαν αυτή τη διαταραχή «νέο τύπο ΑΟ», αλλά επικράτησε ο όρος «σύνδρομο Cole-Carpenter» (389). Μετά την αρχική περιγραφή του συνδρόμου, άλλη μία περίπτωση προστέθηκε στη βιβλιογραφία (390). Παρά τη σπανιότητα του συνδρόμου, ταξινομείται ως ξεχωριστή διαταραχή που μοιάζει με ΑΟ (3,52,391).

Προκαλείται από νέα ετεροζυγωτική μεταλλαγή στο γονίδιο P4HB (prolyl 4-hydroxylase beta subunit), το οποίο κωδικοποιεί την πρωτεΐνη PDI (protein disulfide isomerase) και βρίσκεται στο γονίδιο 17q25 (392). Η πρωτεΐνη PDI έχει σημαντικές λειτουργίες στην αναδίπλωση των πρωτεϊνών και στη μετα-μεταφραστική τροποποίηση του προκολλαγόνου τύπου I και αναφέρεται και ως P4HB (393,394).

11.2.5. Σύνδρομο Hajdu-Cheney

Το σύνδρομο Hajdu-Cheney αποτελεί μία σπάνια σκελετική διαταραχή που κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα (395).

Προκαλείται από ετεροζυγωτική μεταλλαγή στο γονίδιο NOTCH2, που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 1p12 (396,397).

Χαρακτηρίζεται από κοντό ανάστημα, δυσμορφικά χαρακτηριστικά προσώπου, όπως υπερτελορισμό, μικρογναθία, οδοντικές ανωμαλίες, χαμηλή πρόσφυση αυτιών και κοντό λαιμό, κύρτωση των μακρών οστών, ανωμαλίες της σπονδυλικής στήλης, απώλεια ακοής και καρδιαγγειακές ανωμαλίες (396,397).

11.2.6. Οστεοδυσπλαστική γηροδερμία

Η οστεοδυσπλαστική γηροδερμία περιγράφηκε για πρώτη φορά από τους Bamatter και συν. (398) και χαρακτηρίζεται από χαλαρό δέρμα, προγηροειδή χαρακτηριστικά, βορμιανά οστάρια, κοντό ανάστημα, κατάγματα, καθίζηση των σωμάτων των σπονδύλων, χαλαρότητα των αρθρώσεων και χαμηλή οστική πυκνότητα.

Οφείλεται σε ομόζυγη ή σύνθετη ετεροζυγωτική μεταλλαγή στο γονίδιο GORAB (399), το οποίο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 1q24 (400).

11.2.7. Ιδιοπαθής νεανική οστεοπόρωση

Η ιδιοπαθής νεανική οστεοπόρωση, χαρακτηρίζεται από ελαττωμένη οστική πυκνότητα και πολλαπλά κατάγματα στη σπονδυλική στήλη και στα μακρά οστά, χωρίς οι ασθενείς να εμφανίζουν κυανό σκληρό χιτώνα οφθαλμών και άλλα χαρακτηριστικά της ΑΟ (401).

Η αιτιολογία είναι άγνωστη και συνήθως τα συμπτώματα υποχωρούν αυτόματα κατά τη διάρκεια της εφηβείας (401).

12. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΤΕΛΟΥΣ ΟΣΤΕΟΓΕΝΕΣΗΣ

Για την καλύτερη δυνατή αντιμετώπιση των ασθενών με ΑΟ απαιτείται η συνεργασία διαφορετικών ιατρικών και άλλων παραϊατρικών ειδικοτήτων. Οι θεραπευτικοί στόχοι στην ΑΟ είναι ανάλογοι με τη βαρύτητα της νόσου και την κινητικότητα του ασθενή (41). Η εκτίμηση, η παρακολούθηση, η διαχείριση, συντηρητική ή/και χειρουργική, τόσο των σκελετικών, όσο και των εξωσκελετικών εκδηλώσεων, καθώς και των επιπλοκών της νόσου συζητήθηκαν στα επιμέρους κεφάλαια του παρόντος συγγράμματος.

Σημαντική είναι η συμβολή του θεραπευτή, με εμπειρία στη νόσο, στη φυσική αποκατάσταση. Ο συνδυασμός της ευθραυστότητας των οστών, της μυϊκής αδυναμίας, των καταγμάτων και της ακινητοποίησης δημιουργεί ουσιαστικές προκλήσεις για τον ασθενή, ώστε να πετύχει και να διατηρήσει αδρές κινητικές δεξιότητες, και ιδιαίτερα τη βάδιση (402). Η φυσικοθεραπεία και η υδροθεραπεία επικεντρώνονται στη βελτίωση της μυϊκής ισχύος και του εύρους κίνησης των αρθρώσεων για τη μέγιστη δυνατή λειτουργική ικανότητα και ανεξαρτησία του ασθενή (298). Οι περισσότεροι ασθενείς με βαριά μορφή ΑΟ μπορούν να επιτύχουν να φροντίζουν οι ίδιοι το εαυτό τους, να έχουν την ικανότητα αυτόνομης μετακίνησης στις καθημερινές τους δραστηριότητες στο σπίτι και τις δεξιότητες που απαιτούνται για ανεξάρτητη διαβίωση, μόρφωση και επαγγελματική επιτυχία (403). Οι ασθενείς με ήπια μορφή ΑΟ έχουν υψηλή λειτουργική ικανότητα, αποκλείοντας μόνο τα αθλήματα επαφής (404).

12.1. Διφωσφονικά

Τα διφωσφονικά χορηγούνται σε παιδιά με ΑΟ από το 1987 (41) και από τότε χρησιμοποιούνται ευρέως σε διαφορετικά θεραπευτικά πρωτόκολλα.

12.1.1. Χημική δομή - δραστηριότητα και μηχανισμός δράσης

Τα διφωσφονικά είναι συνθετικές φαρμακευτικές ουσίες, οι οποίες ανακαλύφθηκαν τον 19^ο αιώνα από Γερμανούς χημικούς και αναγνωρίστηκαν ως σημαντικοί ρυθμιστές του ασβεστίου και του οστικού μεταβολισμού στα τέλη του 1960 (405).

Οι Fleisch και συν. (405) κατέληξαν στο συμπέρασμα, ότι τα ούρα και το πλάσμα περιέχουν ουσίες που αναστέλλουν την καθίζηση του φωσφορικού ασβεστίου (βιοαπατίτη) και ότι μέρος της δράσης αυτής, οφείλεται στο ανόργανο πυροφωσφορικό οξύ. Το πυροφωσφορικό οξύ έχει υψηλή συγγένεια με τους κρυστάλλους φωσφορικού ασβεστίου, καταστέλλει τη δημιουργία και την αποδόμηση τους *in vitro* και αναστέλλει την ασβεστοποίηση *in vivo*.

Τα διφωσφονικά άλατα είναι ουσίες με δομή ατόμων φωσφόρου-άνθρακα-φωσφόρου (P-C-P) παρόμοια με τη δομή φωσφόρου-οξυγόνου-

φωσφόρου (P-O-P) του πυροφωσφορικού οξέος. Η δομική αυτή αλλαγή, με αντικατάσταση του οξυγόνου από ένα άτομο άνθρακα, προσδίδει την απαιτούμενη ανθεκτικότητα σε χημική και ενζυματική υδρόλυση και κατά συνέπεια τη δυνατότητα για φαρμακευτική χρήση.

Τα διφωσφονικά έχουν, επιπλέον, δύο πλάγιες αλυσίδες (R_1 και R_2) στο μόριο τους, που συνδέονται με το κεντρικό άτομο άνθρακα και οι οποίες δεν υπάρχουν στο πυροφωσφορικό οξύ. Η παρουσία αυτών των αλυσίδων επιτρέπει τη σύνθεση μεγάλου αριθμού ουσιών με διαφορετικές ιδιότητες. Η R_1 αλυσίδα ευθύνεται για τη συγγένεια του διφωσφονικού με τους κρυστάλλους φωσφορικού ασβεστίου και την εκλεκτική συγκέντρωση του στην επιφάνεια του οστού, αναστέλλοντας την περαιτέρω αποδόμηση και απορρόφηση των κρυστάλλων. Η R_2 αλυσίδα είναι υπεύθυνη για τη δραστικότητα και το μηχανισμό δράσης του φαρμάκου στην οστική απορρόφηση (406,407).

Η πρόσληψη των διφωσφονικών από τις οστεοκλάστες πραγματοποιείται με τη διαδικασία της ενδοκύττωσης, επηρεάζοντας άμεσα τη λειτουργία τους. Η ισχυρή πρόσδεση των διφωσφονικών στην επιφάνεια του οστού που πρόκειται να απορροφηθεί, τα φέρνει σε στενή επαφή με την πτυχωτή επιφάνεια της μεμβράνης της οστεοκλάστης, όπου γίνεται η ενδοκύττωση (407).

Ο μοριακός μηχανισμός δράσης των διφωσφονικών επιτυγχάνεται με δύο τρόπους.

Τα μη αζωτούχα διφωσφονικά, όπως κλοδρονάτη και ετιδρονάτη, μεταβολίζονται σε μη υδρολυμένα κυτταροτοξικά μόρια τα οποία προσομοιάζουν στο μόριο της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP). Η ενδοκυττάρια συσσώρευση αυτών των μεταβολιτών στις οστεοκλάστες αναστέλλει τη λειτουργία τους και προάγει την απόπτωση τους.

Αντίθετα, τα αζωτούχα διφωσφονικά, όπως αλενδρονάτη, ρισεδρονάτη, παμιδρονάτη, ιμπανδρονάτη και ζολεδρονικό οξύ, παρεμβαίνουν στο βιοσυνθετικό μονοπάτι του μεβαλονικού οξέος, υπεύθυνο για τη σύνθεση της χοληστερόλης, άλλων στερολών και ισοπρενοειδών λιπιδίων, όπως το διφωσφορικό φαρνεσύλιο (farnesyl diphosphate, FPP) και το διφωσφορικό γερανύλ-γερανύλιο (geranylgeranyl diphosphate, GGPP). Τα FPP και GGPP χρειάζονται για τη μετα-μεταφραστική τροποποίηση (πρενυλίωση) μικρών πρωτεϊνών τριφωσφορικής γουανοσίνης (GTPασών), όπως η Ras, η Rab, η Rho και η Rac. Οι μικρές GTPάσες είναι σημαντικές σηματοδοτικές πρωτεΐνες, οι οποίες ρυθμίζουν τη

λειτουργία της οστεοκλάστης. Επομένως, τα αζωτούχα διφωσφονικά αναστέλλουν το ένζυμο φαρνεσυλ-πυροφωσφορική συνθάση του μεταβολικού μονοπατιού του μεβαλονικού οξέος κι έτσι την πρενυλίωση των πρωτεϊνών, οδηγώντας σε μεταβολή του κυτταρικού σκελετού και της πτυχωτής επιφάνειας της οστεοκλάστης και απόπτωση (406,407).

12.1.2. Φαρμακοκινητική

Η βιοδιαθεσιμότητα των διφωσφονικών από το στόμα είναι πολύ φτωχή με απορρόφηση σε ποσοστό λιγότερο από 5% της χορηγούμενης δόσης. Η απορρόφηση μειώνεται περαιτέρω με τη λήψη τροφής και σκευασμάτων σιδήρου και ασβεστίου (408). Για το λόγο αυτό πρέπει να λαμβάνονται το πρωί, τουλάχιστον 30-60 λεπτά πριν από τα γεύματα, με άφθονο νερό και ποτέ σε ύπτια θέση (409).

Ο χρόνος ημίσειας ζωής τους στο πλάσμα είναι μικρός, μερικές ώρες ή λιγότερο, ενώ ο χρόνος ημίσειας ζωής τους στο οστό μπορεί να είναι πολλά έτη και εξαρτάται από τον ρυθμό της οστικής ανακατασκευής. Ανίχνευση της παμιδρονάτης σε δείγμα ούρων ασθενών αναφέρθηκε μέχρι και οκτώ έτη μετά τη διακοπή της αγωγής (410).

Σε ποσοστό 20% ως 80% θα απορροφηθεί από τον σκελετό, ενώ το υπόλοιπο θα αποβληθεί, χωρίς να μεταβολιστεί, μέσω της νεφρικής λειτουργίας (408). Τα διφωσφονικά παρουσιάζουν υψηλή εκλεκτικότητα για τα οστά, κυρίως σε περιοχές υψηλής οστικής ανακατασκευής, παρά σε άλλους ιστούς. Η κατανομή τους στα οστά είναι ανομοιογενής και είναι υψηλότερη σε σπογγώδες οστό (408).

Η συνεχής χορήγηση τους δεν παρουσιάζει αθροιστική δράση. Μετά την αρχική τους απορρόφηση στην επιφάνεια του οστού και την ολοκλήρωση του κύκλου της οστικής ανακατασκευής, εγκλείονται στο νεοσχηματισμένο οστό όπου παραμένουν βιολογικά ανενεργά (408). Η απελευθέρωση τους, μέσω της διαρκούς οστικής ανακατασκευής και η περαιτέρω δράση τους δεν έχουν διευκρινισθεί (406).

12.1.3. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ο πυρετός, οι έμετοι και η παροδική υπασβεστιαιμία είναι αρκετά γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της πρώτης έκθεσης σε ενδοφλέβια χορήγηση διφωσφονικών, όπως παμιδρονάτης,

ιμπανδρονάτης ή ζολεδρονικού οξέος (411-415). Τα αζωτούχα διφωσφονικά προκαλούν αντίδραση οξείας φάσης, επαγωγή του πυρετού και συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη (415). Μία απειλητική για τη ζωή συστηματική απάντηση στην πρώτη χορήγηση ζολεδρονικού οξέος αναφέρθηκε σε παιδί με διάγνωση διαφορετική από ΑΟ (416). Επίσης, αναφέρθηκε οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια σε βρέφη και παιδιά με ΑΟ που λάμβαναν παμιδρονάτη (417,418). Οφθαλμικές επιπλοκές οι οποίες αναφέρθηκαν μετά τη χορήγηση διφωσφονικών, όπως θάμβος όρασης, επιπεφυκίτιδα, πρόσθια ραγοειδίτιδα και σκληρίτιδα, υποχώρησαν μετά τη διακοπή της θεραπείας (419).

Ανάμεσα στις μακροπρόθεσμες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες των διφωσφονικών, η οστεονέκρωση της γνάθου απασχόλησε έντονα την επιστημονική κοινότητα και διερευνήθηκε εκτενώς. Ωστόσο, μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση δεν διαπίστωσε κάποια επιβεβαιωμένη εμφάνιση της σε παιδιά και σε ενήλικες με ΑΟ (420). Όμως, ορισμένοι επιστήμονες συνιστούν οδοντιατρική εκτίμηση σε όλα τα παιδιά που υποβάλλονται σε θεραπεία με διφωσφονικά και ολοκλήρωση οποιασδήποτε οδοντιατρικής παρέμβασης πριν από την έναρξή της (421).

Πολλά παιδιά με μέτρια ως βαριά μορφή ΑΟ υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση ενδομυελικής ήλωσης για αντιμετώπιση των οστικών παραμορφώσεων. Η αλληλεπίδραση των διφωσφονικών με την πάρωση της οστεοτομίας αποτελεί κλινικά σημαντικό θέμα. Διαπιστώθηκε ότι η ενδοφλέβια χορήγηση παμιδρονάτης σχετιζόταν με καθυστέρηση πάρωσης στην περιοχή της οστεοτομίας, αλλά όχι στην περιοχή των καταγμάτων (422). Σε μία αναδρομική μελέτη, έγινε τροποποίηση τόσο της χειρουργικής τεχνικής της οστεοτομίας, όσο και του πρωτοκόλλου ενδοφλέβιας χορήγησης διφωσφονικών (οι εγχύσεις γίνονταν τέσσερις μήνες μετά από την οστεοτομία). Η μελέτη αυτή σε 110 ασθενείς με ΑΟ, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε 261 επεμβάσεις ήλωσης, ανέδειξε, ότι η καθυστέρηση πάρωσης στην περιοχή της οστεοτομίας ήταν λιγότερο συχνή μετά την τροποποιημένη φαρμακευτική και χειρουργική προσέγγιση (423).

Στη βιβλιογραφία αναφέρονται πρόσφατες περιπτώσεις παιδιών και ενηλίκων με ΑΟ που έλαβαν θεραπεία με διφωσφονικά και εμφάνισαν άτυπο κάταγμα μηριαίου οστού (424-427). Το εγκάρσιο κάταγμα στη διάφυση του μηριαίου οστού, μείζον χαρακτηριστικό των άτυπων

καταγμάτων του μηριαίου οστού (428), αποτελεί ένα από τα πιο συχνά είδη καταγμάτων σε ασθενείς με ΑΟ, ακόμη και πριν από τη χορήγηση διφωσφονικών (429). Απαραίτητη είναι η διεξαγωγή συστηματικών μελετών για την εκτίμηση της συχνότητας του άτυπου κατάγματος του μηριαίου οστού σε ασθενείς με ΑΟ που έλαβαν θεραπεία με διφωσφονικά.

Χαρακτηριστικές εγκάρσιες σκληρυντικές γραμμές παρατηρήθηκαν στις μεταφύσεις των μακρών οστών, καθώς και στους σπονδύλους όταν χορηγήθηκε θεραπεία με διφωσφονικά πριν από την ολοκλήρωση της κατά μήκος αύξησης των οστών (300). Κάθε γραμμή αντιστοιχεί σε ένα κύκλο θεραπείας με παμιδρονάτη ή ζολεδρονικό οξύ, αποδεικνύοντας τη συνεχή οστική ανάπτυξη κατά τη διάρκεια της θεραπείας (300). Γίνεται αναφορά διαταραχής της επιμετάλλωσης και διαπλάτυνση της επιφυσσιακής πλάκας σε ασθενή ηλικίας 13 ετών με ινώδη δυσπλασία που έλαβε παμιδρονάτη (430). Σε παιδιά με ΑΟ, οι Glorieux και συν. (300), παρατήρησαν, ότι δεν υπήρχε αλλαγή στη δομή της επιφυσσιακής πλάκας και η οστική ηλικία ήταν αντίστοιχη με τη χρονολογική ηλικία. Συστηματικές παρατηρήσεις στις επιφύσεις δεν ανέδειξαν διαπλάτυνση ή ραχίτιδα (300).

12.1.4. Επιδράσεις των διφωσφονικών σε παιδιά με ατελή οστεογένεση

Τα κλινικά αποτελέσματα της θεραπείας με διφωσφονικά, όσο αφορά τη συχνότητα των καταγμάτων, την κινητικότητα και την ποιότητα ζωής των ασθενών με ΑΟ είναι δύσκολο να εκτιμηθούν, λόγω της σπανιότητας και της ετερογένειας της νόσου, των αναπτυξιακών αλλαγών που συμβαίνουν στην παιδική ηλικία, της πολυπαραγοντικής αιτιολογίας των καταγμάτων και του ποικίλου συνδυασμού ορθοπεδικής θεραπείας και θεραπείας αποκατάστασης (41). Απαραίτητη θεωρείται η πραγματοποίηση μεγάλων μακροχρόνιων μελετών για την αξιολόγηση αυτών των παραμέτρων.

Πρόσφατες συστηματικές ανασκοπήσεις συνοψίζουν από τυχαιοποιημένες μελέτες τα αποτελέσματα της θεραπείας με διφωσφονικά σε ασθενείς με ΑΟ (431-433) και συμφωνούν ότι τα ευρήματα των μελετών δεν είναι επαρκή για την τεκμηρίωση της έκβασης της θεραπείας με διφωσφονικά, έχοντας χαμηλή στατιστική ισχύ, εκτός από τη στατιστικά σημαντική βελτίωση της επιφανειακής οστικής πυκνότητας. Οι

ερευνητές παρατήρησαν ότι η θεραπεία με διφωσφονικά σε ασθενείς με ΑΟ, οδηγεί σε αύξηση της επιφανειακής οστικής πυκνότητας στη σπονδυλική στήλη και σε άλλες περιοχές των οστών.

Σε παιδιά και έφηβους με ΑΟ στους οποίους χορηγήθηκε ενδοφλέβια παμιδρονάτη, παρατηρήθηκε αύξηση της οστικής μάζας της οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης, με παράλληλη αύξηση του ύψους των σπονδυλικών σωμάτων (307). Τα ιστομορφομετρικά ευρήματα από τη βιοψία της λαγόνιας ακρολοφίας ήταν αύξηση του πάχους του φλοιού του οστού, καθώς και αύξηση του όγκου του σπογγώδους οστού, λόγω αύξησης του αριθμού των οστικών δοκίδων, ενώ το πάχος των οστικών δοκίδων παρέμεινε σταθερό (307). Παρόμοια αύξηση του πάχους του φλοιού παρατηρήθηκε και στα μετακάρπια οστά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με παμιδρονάτη σε παιδιά με ΑΟ (300).

12.1.4.1. Επιδράσεις στην ανάπτυξη

Πειραματικές μελέτες σε ζώα υποστηρίζουν, ότι τα διφωσφονικά μπορεί να έχουν δυσμενή επίδραση στην κατά μήκος αύξηση των οστών, διότι η οστική απορρόφηση αποτελεί σημαντικό μέρος της φυσιολογικής διαδικασίας της ενδοχόνδριας οστεοποίησης (434,435). Ωστόσο, δεν είναι σαφές, αν τα αποτελέσματα αυτά ισχύουν για τη θεραπεία των παιδιών με ΑΟ.

Τα διαθέσιμα στοιχεία από μικρό αριθμό παιδιατρικών ασθενών με ΑΟ δεν αποδεικνύουν, ότι η χορήγηση διφωσφονικών σε θεραπευτικές δόσεις αναστέλλουν την ανάπτυξη (154,300,301). Οι Zeitlin και συν. (280), μελέτησαν την επίδραση της παμιδρονάτης στο ύψος και στο βάρος σε 116 παιδιά με ΑΟ μετά από χορήγηση για ένα έτος και σε 41 παιδιά μετά από χορήγηση τεσσάρων ετών. Στην έναρξη της μελέτης, όλοι οι ασθενείς είχαν χαμηλό ύψος. Μετά από ένα έτος θεραπείας με παμιδρονάτη, το z-score ύψους ανάλογης ηλικίας και φύλου αυξήθηκε σημαντικά στους ασθενείς με ΑΟ τύπου ΙΙΙ, αλλά δεν είχε στατιστικά σημαντική αύξηση στους ασθενείς με ΑΟ τύπου Ι και ΙV. Μετά από τέσσερα έτη ενδοφλέβιας χορήγησης παμιδρονάτης σημειώθηκε σημαντική αύξηση ύψους στους ασθενείς με μέτρια ως βαριά μορφή ΑΟ (ο μέσος όρος αύξησης ύψους ήταν 7 cm στους ασθενείς με ΑΟ τύπου Ι, 9 cm με ΑΟ τύπου ΙΙΙ και 12 cm με ΑΟ τύπου ΙV στην ηλικία των 15 ετών), συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν έλαβαν

θεραπεία. Η οστική ηλικία ήταν παρόμοια με τη χρονολογική ηλικία. Επίσης, το βάρος σώματος των ασθενών στην έναρξη της μελέτης ήταν χαμηλό για την ηλικία τους. Μετά από ένα έτος θεραπείας με παμιδρονάτη, το z-score βάρους σώματος αυξήθηκε σημαντικά στους ασθενείς με τύπου Ι ΑΟ.

12.1.4.2. Επιδράσεις στη σπονδυλική στήλη

Όπως αναφέρθηκε, η ενδοφλέβια θεραπεία με διφωσφονικά έχει σημαντική επίδραση στη σπονδυλική στήλη των παιδιών με ΑΟ κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης. Τα σώματα των σπονδύλων σε παιδιά και έφηβους με μέτρια ως βαριά μορφή ΑΟ παρουσιάζουν αμφίκυκλο σχήμα. Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση διφωσφονικών παρατηρήθηκε βελτίωση του σχήματος των σπονδυλικών σωμάτων. Ακόμη κι όταν υπάρχουν συμπίεστικά κατάγματα σπονδυλικής στήλης πριν από την έναρξη της θεραπείας, το σπονδυλικό σώμα τείνει να αποκτά φυσιολογικό σχήμα μέχρι την ολοκλήρωση της ανάπτυξης (157,158,301,436,437).

Μία πρόσφατη μελέτη σε παιδιά με μέτρια ως βαριά μορφή ΑΟ που άρχισαν ενδοφλέβια θεραπεία πριν από την ηλικία των πέντε ετών, ανέδειξε ότι η πλειονότητα των συμπίεσμένων σπονδύλων ανέκτησαν φυσιολογικό σχήμα μέχρι την ολοκλήρωση της ανάπτυξης τους (438). Παραμένει να διευκρινιστεί αν υπάρχει βελτίωση του σχήματος των σπονδυλικών σωμάτων και μετά τη σκελετική ωρίμανση.

Δεν είναι ξεκάθαρο, αν οι θετικές επιδράσεις της ενδοφλέβιας αγωγής με διφωσφονικά στη σπονδυλική στήλη, επιτυγχάνονται και με χορήγηση τους από το στόμα. Η μεγαλύτερη μελέτη μέχρι σήμερα σε 147 παιδιά με ΑΟ με χορήγηση ρισεδρονάτης από το στόμα, ανέδειξε αύξηση της επιφανειακής οστικής πυκνότητας, αλλά καμία επίδραση στα σπονδυλικά κατάγματα (294).

Μία παρόμοιου μεγέθους τυχαιοποιημένη μελέτη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, της επίδρασης χορήγησης αλενδρονάτης από το στόμα σε 139 παιδιά με ΑΟ, επίσης δεν ανέδειξε βελτίωση στο σχήμα των σωμάτων των σπονδύλων (439). Παρόλα αυτά, πιθανόν το χρονικό διάστημα παρατήρησης στις μελέτες αυτές ήταν σύντομο για την ανίχνευση των επιδράσεων στους σπονδύλους.

Η ενδοφλέβια θεραπεία με διφωσφονικά, ενώ βελτιώνει το σχήμα των σπονδυλικών σωμάτων, δεν φαίνεται να έχει σημαντική επίδραση

στην ανάπτυξη της σκολίωσης. Δύο πρόσφατες μελέτες σε σύνολο 750 ασθενών με ΑΟ, ομόφωνα συμπέραναν, ότι η ενδοφλέβια αγωγή με διφωσφονικά μείωσε το ρυθμό εξέλιξης της σκολίωσης στον τύπο ΙΙΙ ΑΟ, αλλά δεν είχε θετική επίδραση στη σκολίωση στους τύπους Ι και ΙV ΑΟ (334,337). Ο επιπολασμός της σκολίωσης στη διάρκεια της σκελετικής ωρίμανσης δεν επηρεάστηκε από τη θεραπεία με διφωσφονικά σε όλους τους τύπους ΑΟ. Έτσι, η θεραπεία με διφωσφονικά μειώνει την εξέλιξη της σκολίωσης στη βαριά μορφή ΑΟ, αλλά δεν τροποποιεί την έκβασή της.

12.1.4.3. Επιδράσεις στα μακρά οστά

Τόσο η χορήγηση από το στόμα, όσο και η ενδοφλέβια χορήγηση διφωσφονικών σχετίζονται με χαμηλότερο ρυθμό εμφάνισης καταγμάτων μακρών οστών στα παιδιά με ΑΟ (292,294,300,438,440). Παρόλο που η μεγαλύτερη οστική μάζα και πυκνότητα δεν σημαίνουν απαραίτητα και βελτίωση της οστικής αντοχής, πιθανώς αυτές οι αλλαγές να συνεισφέρουν στη μείωση της επίπτωσης εμφάνισης των καταγμάτων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με παμιδρονάτη. Όμως, ο ρυθμός εμφάνισης των καταγμάτων μπορεί να μειωθεί επίσης σε ασθενείς, οι οποίοι δεν λαμβάνουν θεραπεία, ειδικά μετά την εφηβεία (441).

Η μείωση του ρυθμού εμφάνισης καταγμάτων κυμαίνεται από 30% ως 60%. Σε μία πρόσφατη μελέτη οι Palomo και συν. (438), παρακολούθησαν 37 παιδιά με μέτρια ως βαριά μορφή ΑΟ για 15 έτη μετά την έναρξη της ενδοφλέβιας χορήγησης διφωσφονικών και διαπίστωσαν, ότι όλοι οι ασθενείς εμφάνισαν έξι κατάγματα μηριαίου οστού και πέντε κατάγματα κνήμης. Έτσι, τα κατάγματα των μακρών οστών εξακολουθούν να αποτελούν μείζον πρόβλημα παρά τη θεραπεία με διφωσφονικά.

Πολλοί παράγοντες μπορεί να συμβάλλουν στην επιμονή του υψηλού ρυθμού εμφάνισης των καταγμάτων μακρών οστών κατά τη διάρκεια της θεραπείας με διφωσφονικά. Οι ιδιότητες του υλικού των οστών είναι μειωμένες στις διαφύσεις των μακρών οστών στα παιδιά με ΑΟ (442), με συνέπειες στην αντοχή των οστών και οι ιδιότητες του υλικού των οστών στην ΑΟ δεν τροποποιούνται με ανιχνεύσιμο τρόπο από τα διφωσφονικά (443). Ακόμη ένας παράγοντας που συμβάλλει στην εμφάνιση καταγμάτων των μακρών οστών σε πολλά παιδιά με μέτριας ως

σοβαρής βαρύτητας μορφή ΑΟ είναι οι οστικές παραμορφώσεις, οι οποίες δεν ανταποκρίνονται σε καμία γνωστή μέχρι σήμερα φαρμακευτική θεραπεία, αλλά χρειάζονται χειρουργική διόρθωση (41). Ελεγχόμενες μελέτες με διφωσφονικά αναφέρουν αυξημένη αντοχή στη δραστηριότητα (431,432) και ίσως μεγαλύτερος κίνδυνος για ατυχήματα και κατάγματα (441).

Σε κάθε περίπτωση, η ανασκόπηση μελετών για την έκβαση της θεραπείας με διφωσφονικά ανέδειξε, ότι η συχνότητα εμφάνισης των καταγμάτων έχει χαμηλή στατιστική ισχύ (431). Ωστόσο, οι μελέτες αυτές δεν αναφέρουν αύξηση των καταγμάτων (431).

Παρά τη συνεχιζόμενη εμφάνιση καταγμάτων μακρών οστών, διαπιστώθηκε, ότι η ενδοφλέβια χορήγηση διφωσφονικών μπορεί να βελτιώσει την κινητικότητα των ασθενών με ΑΟ, ειδικά όταν η έναρξη της θεραπείας είναι τα πρώτα έτη της ζωής (157,158). Η μακροχρόνια παρακολούθηση συνιστά ότι τα περισσότερα παιδιά με ΑΟ τύπου IV, αλλά όχι αυτά με ΑΟ τύπου III επιτυγχάνουν ανεξάρτητη βάδιση (444). Στους ασθενείς με ΑΟ τύπου III, λειτουργικό στόχο αποτελεί η επίτευξη ανεξάρτητης διαβίωσης παρά την περιορισμένη κινητικότητα (444).

12.1.5. Διάρκεια χορήγησης

Ο βέλτιστος χρόνος έναρξης θεραπείας με διφωσφονικά σε παιδιά και ενήλικες με ΑΟ δεν έχει καθοριστεί, όπως επίσης η δοσολογία και η διάρκεια της θεραπείας (431). Παρά το γεγονός, ότι στη συστηματική ανασκόπηση μελετών δεν υπήρχε ομοφωνία των ερευνητών σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των διφωσφονικών στη θεραπεία της ΑΟ, η χορήγηση τους για ένα ως τρία έτη φαίνεται να είναι ασφαλής και καλά ανεκτή (431).

Επίσης, η επίδραση της θεραπείας φαίνεται να είναι λιγότερο εμφανής με την αύξηση της διάρκειας της θεραπείας. Για παράδειγμα, το z-score επιφανειακής οστικής πυκνότητας της σπονδυλικής στήλης αυξήθηκε κατά 2.0 τυπικές αποκλίσεις τα πρώτα δύο έτη θεραπείας, αλλά μόνο κατά 0.6 τα επόμενα δύο έτη (445). Επίσης, οι ιστομορφομετρικές μελέτες ανέδειξαν ότι το πάχος του φλοιού του οστού της λαγόνιας ακρολοφίας σχεδόν διπλασιάζεται στα δύο ως τρία έτη θεραπείας με παμιδρονάτη, αλλά υπάρχει μικρή μεταβολή όταν η θεραπεία συνεχίζεται περαιτέρω (307,446).

Με βάση τις παρατηρήσεις αυτές, ορισμένοι ερευνητές αποφάσισαν τη διακοπή της θεραπείας με παμιδρονάτη σε ασθενείς με ΑΟ που έλαβαν τουλάχιστον τέσσερα έτη θεραπείας (447). Η διακοπή αυτή οδηγεί σε ελλιπή επανενεργοποίηση του μεταβολισμού των οστών. Η αύξηση της επιφανειακής οστικής μάζας σπονδυλικής στήλης που παρατηρείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας, διατηρείται τουλάχιστον για δύο έτη μετά τη διακοπή της θεραπείας, αλλά η αύξηση αυτή είναι μικρότερη σε σύγκριση με τα υγιή παιδιά. Τα αποτελέσματα από τη διακοπή της θεραπείας είναι πιο εμφανή σε ασθενείς με ΑΟ κατά την περίοδο της σκελετικής ανάπτυξης, από ότι στους ασθενείς με σκελετική ωρίμανση.

12.1.6. Διφωσφονικά και εγκυμοσύνη σε ατελή οστεογένεση

Ανίχνευση της παμιδρονάτης σε δείγμα ούρων ασθενών αναφέρθηκε μέχρι και οκτώ έτη μετά τη διακοπή της αγωγής (410). Τα ευρήματα αυτά συνιστούν την προσοχή στην επιλογή κοριτσιών και νεαρών γυναικών για τη λήψη διφωσφονικών, αφού δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες για την ασφάλεια των φαρμάκων κατά τη διάρκεια της εμβρυικής ανάπτυξης (410).

Οι Munns και συν. (448) αναφέρονται σε δύο βρέφη που γεννήθηκαν από γυναίκες με ΑΟ, οι οποίες έλαβαν θεραπεία με παμιδρονάτη για χρονικό διάστημα περίπου πέντε ετών πριν από τη σύλληψη και οι Cabar και συν. (449) αναφέρονται σε μία περίπτωση. Οι μητέρες δεν είχαν κάποια αρνητική επίδραση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και ο τοκετός ήταν ανεπίπλεκτος. Στη μελέτη των Munns και συν. (448), και τα δύο βρέφη είχαν ΑΟ. Ένα βρέφος παρουσίασε παροδική ασυμπτωματική υπασβεστιαμία στις 24 ώρες μετά τη γέννηση και ένα βρέφος είχε ραιβοϊπποποδία.

12.2. Άλλα φάρμακα

Αν και τα διφωσφονικά χρησιμοποιούνται ευρέως στη θεραπεία της ΑΟ, διερευνώνται και εναλλακτικές φαρμακευτικές θεραπείες.

Έτσι, οι επιλογές για αντικαταβολική θεραπεία δεν περιορίζονται στα διφωσφονικά. Η αναστολή των οστεοκλαστών μπορεί να επιτευχθεί και με τη δενοσουμάμπη, μονοκλωνικό IgG₂ αντίσωμα που δεσμεύει το RANKL, προκειμένου να ελαττώσει την οστική απορρόφηση και την

οστική απώλεια (450). Η δеноσουμάμπη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης και άλλων σκελετικών διαταραχών στους ενήλικες (450,451). Στην ιατρική βιβλιογραφία αναφέρεται χορήγηση δеноσουμάμπης σε μερικές περιπτώσεις παιδιών με ΑΟ που προκαλείται από μεταλλαγή στο γονίδιο SERPINF1 (363,364) και παιδιών με ΑΟ που προκαλείται από μεταλλαγές των γονιδίων COL1A1 ή COL1A2 (452), στις οποίες παρατηρήθηκε καταστολή των δεικτών οστικού μεταβολισμού και αύξηση της επιφανειακής οστικής πυκνότητας.

Η δеноσουμάμπη επίσης προκαλεί παρόμοιες ιστομορφομετρικές μεταβολές στα οστά των παιδιών που βρίσκονται σε ανάπτυξη με την παμιδρονάτη (453). Όμως, η δеноσουμάμπη έχει πολύ μικρότερη διάρκεια δράσης από τα διφωσφονικά, γεγονός που μπορεί να θεωρηθεί πλεονέκτημα, επιτρέποντας καλύτερο έλεγχο της διάρκειας της αντικαταβολικής της δράσης (454). Αντίθετα, η βραχύτερη διάρκεια της καταστολής της οστεοκλαστικής λειτουργίας της δеноσουμάμπης, μπορεί να προκαλέσει υποτροπή της υπερασβεστιαμίας, όταν παύει η αντικαταβολική της δράση (451,455). Το φαινόμενο αυτό δεν παρατηρήθηκε στα παιδιά με ΑΟ που έλαβαν δеноσουμάμπη, όμως στα παιδιά αυτά χορηγήθηκαν προηγουμένως διφωσφονικά, τα οποία πιθανώς να εμπόδισαν την απότομη αύξηση της οστεοκλαστικής δραστηριότητας μετά τη θεραπεία με δеноσουμάμπη.

Καθώς η γενετική διαταραχή στην ΑΟ αφορά τους οστεοβλάστες, η έρευνα στρέφεται στη θεραπεία με οστεοαναβολικά φάρμακα. Μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη για τη δράση της τεριπαρατίδης, μία ανασυνδυασμένη ανθρώπινη παραθορμόνη (recombinant human Parathyroid Hormone, rhPTH), σε ενήλικες με ΑΟ ανέδειξε αύξηση της οστικής πυκνότητας σε ασθενείς με ήπια μορφή ΑΟ (456).

Πειραματικές μελέτες σε μοντέλα επίμυων με ΑΟ για τη δράση του μονοκλωνικού αντισώματος που στοχεύει τη σκληροστίνη, ανέδειξε αύξηση της οστικής μάζας και της οστικής αντοχής (457-460).

Σε πρόσφατη μελέτη ελέγχεται η φαρμακοδυναμική και η ασφάλεια του μονοκλωνικού αντισώματος που στοχεύει τη σκληροστίνη, σε ενήλικες ασθενείς με μέτρια μορφή ΑΟ (461). Η σκληροστίνη είναι ο μόνος γνωστός πρωτεϊνικός παράγοντας που εκκρίνεται αποκλειστικά από τα οστεοκύτταρα. Η σκληροστίνη αναστέλλει το σηματοδοτικό μονοπάτι

Wnt για την οστεοβλαστική διαφοροποίηση, δεσμεύοντας το σύμπλεγμα διαμεμβρανικών υποδοχέων LRP5 και LRP6 (462).

Οι Nicol και συν. (463), σε τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη για την επίδραση της τεριπαρατίδης σε ενήλικες ασθενείς με ΑΟ, ανέδειξαν, ότι τα επίπεδα της σκληροστίνης ήταν χαμηλότερα σε ασθενείς με ΑΟ τύπου I, III ή IV συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου και αυξήθηκαν στην ομάδα των ασθενών με ΑΟ τύπου I που έλαβαν θεραπεία με τεριπαρατίδη. Η αύξηση των επιπέδων της σκληροστίνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας συσχετίστηκε αντίστροφα με την αύξηση της ογκομετρικής οστικής πυκνότητας.

Ο συνδυασμός οστεοαναβολικής και αντικαταβολικής θεραπείας φαίνεται να έχει ελπιδοφόρα αποτελέσματα στη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης (464). Η θεραπευτική αυτή προσέγγιση αποτελεί αφετηρία για κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ΑΟ (465).

Τα τελευταία έτη διεξάγονται κλινικές μελέτες κυτταρικής και γονιδιακής θεραπείας για την ΑΟ, χρησιμοποιώντας μεσεγχυματικά στρωματικά κύτταρα μυελού των οστών με στόχο τη γονιδιακή τροποποίηση και μεταμόσχευση στους ασθενείς με ΑΟ (466-469).

13. ΟΣΤΙΚΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ

13.1. Οστική ανακατασκευή

Η οστική ανακατασκευή είναι μία συζευγμένη κυτταρική διαδικασία, που οδηγεί σε περιοδική αντικατάσταση παλαιού με νέο οστό κατά τη διάρκεια όλης της ζωής (470).

Η διαδικασία λαμβάνει χώρα στη βασική πολυκυτταρική μονάδα (Basic Multicellular Unit, BMU) και αποτελείται από οστεοκλάστες, οστεοβλάστες και οστεοκύτταρα μέσα στην κοιλότητα της οστικής ανακατασκευής.

Η οστική ανακατασκευή αποτελείται από έναν κύκλο τριών φάσεων: τη φάση της οστικής απορρόφησης, τη μεταβατική φάση αναστροφής και τη φάση της οστικής παραγωγής.

Κατά την έναρξη του κύκλου της οστικής ανακατασκευής, η απόπτωση των οστεοκυττάρων λόγω των μικρορωγμών (471), στέλνει σήματα στις πρόδρομες μορφές οστεοκλαστών με απελευθέρωση τοπικών

παραγόντων, όπως RANKL, προάγοντας την οστεοκλαστογένεση (472,473). Οι οστεοκλάστες απορροφούν το παλαιό ή κατεστραμμένο οστό, με αποτέλεσμα τοπικά τη δημιουργία μίας κοιλότητας απορρόφησης. Μετά την ολοκλήρωση της οστικής απορρόφησης, οι οστεοκλάστες υφίστανται απόπτωση και η φάση αυτή ολοκληρώνεται.

Κατά τη φάση αναστροφής, πρόδρομα κύτταρα της μεσεγχυματικής σειράς μεταναστεύουν στις κοιλότητες απορρόφησης και διαφοροποιούνται σε οστεοβλάστες. Διαλυτοί παράγοντες σύζευξης που απελευθερώνονται από τη θεμέλια ουσία κατά τη διάρκεια της οστικής απορρόφησης και παράγοντες που προέρχονται από τις οστεοκλάστες διεγείρουν τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών και την οστική παραγωγή (474,475).

Κατά τη φάση της οστικής παραγωγής, οι οστεοβλάστες παράγουν στην ίδια θέση θεμέλια ουσία (κολλαγόνο τύπου I και άλλες μη-κολλαγονικές πρωτεΐνες), η οποία σταδιακά επιμεταλλώνεται και μετατρέπεται σε ώριμο οστίτη ιστό.

13.2. Οστικός σχηματισμός

Ο οστικός σχηματισμός αρχίζει από τους οστεοβλάστες, οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για τη σύνθεση των κολλαγονικών πρωτεϊνών, κυρίως του κολλαγόνου τύπου I και μη-κολλαγονικών πρωτεϊνών (οστεοκαλσίνη, οστεοποντίνη, οστεονεκτίνη, οστική σιαλοπρωτεΐνη και άλλων), οι οποίες αποτελούν μία ετερογενή ομάδα με δομικές και ρυθμιστικές λειτουργίες στον οστικό μεταβολισμό (476). Επίσης, οι οστεοβλάστες συνθέτουν πρωτεογλυκάνες, οι οποίες ρυθμίζουν την κολλαγονογένεση (476). Στην κυτταρική μεμβράνη των οστεοβλαστών είναι προσδεμένη η αλκαλική φωσφατάση και υπάρχουν υποδοχείς για την παραθορμόνη, το σχετικό με την παραθορμόνη πεπτίδιο, την 1,25 διυδροξυ βιταμίνη D₃, τα οιστρογόνα, τα γλυκοκορτικοστεροειδή, την αυξητική και τη θυρεοτρόπο ορμόνη (477). Οι ώριμοι οστεοβλάστες είναι απαραίτητοι για την επιμετάλλωση του οστεοειδούς, τη διαδικασία της εναπόθεσης κρυστάλλων υδροξυαπατίτη στη θεμέλια ουσία. Επιπλέον, τα κύτταρα της οστεοβλαστικής σειράς συμμετέχουν στη διαφοροποίηση και ενεργοποίηση των οστεοκλαστών. Ο παράγοντας διέγερσης αποικίας μακροφάγων (Macrophage Colony Stimulating Factor, M-CSF) (478)

εκφράζεται από τους οστεοβλάστες και επάγει συνεργικά με τον παράγοντα ενεργοποίησης των οστεοκλαστών (Osteoclast Activation Factor, OAF) - μετέπειτα ονομαζόμενος RANKL (Receptor Activator of NFkB ligand) -, που εκφράζεται από τα οστεοκύτταρα (473), την οστεοκλαστογένεση. Η οστεοπροτεγερίνη (Osteoprotegerin, OPG), η οποία εκκρίνεται επίσης από τα οστεοκύτταρα, προσδένεται στον RANKL και αποτρέπει την αλληλεπίδραση του RANK/RANKL και συνεπώς τη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών (473).

Κάθε μόριο κολλαγόνου τύπου I αποτελείται από τρεις πολυπεπτιδικές αλυσίδες, δύο αλυσίδες α1(I) και μία α2(I), οι οποίες σχηματίζουν μία τριπλή έλικα. Συντίθεται ως μόριο προκολλαγόνου, με τα N-τελικά (αμινοτελικά) και C-τελικά (καρβοξυτελικά) σφαιρικά προπεπτίδια να πλαισιώνουν το ελικοειδές τμήμα. Τα ελικοειδή τμήματα αποτελούνται από τη σταθερά επαναλαμβανόμενη τριπλέτα αμινοξέων Gly-Xaa-Yaa, όπου Gly είναι πάντα η γλυκίνη, επειδή είναι μικρή και καταλαμβάνει τον εσωτερικό ελικοειδή χώρο, ενώ Xaa και Yaa μπορεί να είναι οποιαδήποτε άλλα αμινοξέα, αλλά συνηθέστερα όπου Xaa, η προλίνη και όπου Yaa, η υδροξυπρολίνη (64).

Οι τρεις αλυσίδες προκολλαγόνου (προ-α-αλυσίδες) υποβάλλονται σε πολλαπλές μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις (65). Τα αμινοξέα προλίνη και λυσίνη κατά μήκος των ελικοειδών τμημάτων υδροξυλιώνονται σε υδροξυπρολίνη και υδροξυλυσίνη, αντίστοιχα. Οι παραγόμενες υδροξυπρολίνη και υδροξυλυσίνη συμβάλλουν στη σταθερότητα της δομής του κολλαγόνου μέσω δημιουργίας δεσμών μεταξύ διαφορετικών μορίων κολλαγόνου (65,66). Την υδροξυλίωση της λυσίνης ακολουθεί γλυκοζυλίωση μερικών μορίων υδροξυλυσίνης (67).

Στη συνέχεια, οι προ-α-αλυσίδες ενώνονται στο καρβοξυτελικό άκρο τους και περιελίσσονται προς το αμινοτελικό άκρο, για το σχηματισμό ενός μορίου προκολλαγόνου (65).

Μετά την έκκριση, τα μόρια του προκολλαγόνου υφίστανται μια διεργασία εξωκυττάριας ωρίμανσης, στην οποία τα αμινοτελικά και καρβοξυτελικά προπεπτίδια αποκόπτονται από ειδικές πρωτεάσες, δημιουργώντας έτσι το τροποκολλαγόνο που αποτελείται από τρεις α-αλυσίδες. Το αμινοτελικό προπεπτίδιο του προκολλαγόνου τύπου I (Procollagen type I N-terminal Propeptide, PINP) και το καρβοξυτελικό προπεπτίδιο του προκολλαγόνου τύπου I (Procollagen type I C-terminal

Propeptide, PICP) απελευθερώνονται στον ορό κατά τη μετατροπή του προκολλαγόνου σε τροποκολλαγόνο (65).

Μετά την επεξεργασία, οι έλικες του τροποκολλαγόνου συνενώνονται μεταξύ τους προς σχηματισμό κολλαγονικού μικροϊνιδίου. Τα αμινοξέα λυσίνη και υδροξυλυσίνη χρησιμεύουν ως υπόστρωμα για το ένζυμο οξειδάση της λυσίνης (lysyl oxidase, LOX), βασικό ένζυμο για τη συνένωση μορίων τροποκολλαγόνου και τη δημιουργία διασταυρούμενων δεσμών (crosslinks) (66,77). Οι πλευρικές αλυσίδες τριών υδροξυλυσινών από τρία διαφορετικά μόρια τροποκολλαγόνου συνενώνονται δημιουργώντας τους διασταυρούμενους δεσμούς πυριδινολίνης (Pyridinoline, PYD) (65). Υπάρχουν τρεις τύποι δεσμών πυριδινολίνης που είναι χαρακτηριστικοί του οστικού κολλαγόνου. Ένας είναι ο δεσμός δεοξυπυριδινολίνης (Deoxyypyridinoline, DPD), παραλλαγή του δεσμού πυριδινολίνης, που σχηματίζεται μεταξύ των πλευρικών αλυσίδων δύο υδροξυλυσινών και μίας λυσίνης, που συνδέουν επίσης τρία διαφορετικά μόρια τροποκολλαγόνου (479). Ο δεύτερος είναι ο δεσμός πυριδινολίνης στην περιοχή του αμινοτελικού τελοπεπτιδίου (N-telopeptide, NTX) ο οποίος συνδέει τις α1 με τις α2 αλυσίδες (480). Ο τρίτος περιέχει πεπτίδια με ισομερείς μορφές του δεσμού μεταξύ του ασπαρτικού οξέος και της γλυκίνης σε τμήμα της α1 αλυσίδας στο καρβοξυτελικό τελοπεπτίδιο (C-telopeptide, CTX) (481). Επιπρόσθετα, το 75% των διασταυρούμενων δεσμών δεοξυπυριδινολίνης του κολλαγόνου τύπου I είναι αμινο-τελοπεπτιδικοί δεσμοί και μόνο το 25% είναι καρβοξυ-τελοπεπτιδικοί δεσμοί (482). Οι διασταυρούμενοι δεσμοί προσδίδουν σταθερότητα και αντοχή στα ινίδια (98).

Τέλος, πολλά κολλαγονικά μικροϊνίδια συνενώνονται προς δημιουργία ενός κολλαγονικού ινιδίου και τελικώς, πολλά κολλαγονικά ινίδια συνενώνονται προς δημιουργία μίας ίνας κολλαγόνου (65).

13.3. Οστική απορρόφηση

Η απορρόφηση του οστίτη ιστού αρχίζει από τις οστεοκλάστες. Αντίστοιχα με τους οστεοβλάστες, οι ώριμοι οστεοκλάστες εκφράζουν μία σειρά οστεοκλαστικών δεικτών, μεταξύ των οποίων η όξινη φωσφατάση ανθεκτική στο τρυγικό οξύ (Tartrate-Resistant Acid Phosphatase isoform 5b, TRAP5b) (483) και η καθεψίνη K (484).

Η δραστηριότητα των οστεοκλαστών ελέγχεται από ορμόνες και τοπικές κυτοκίνες. Οι ενεργοποιητές περιλαμβάνουν την παραθορμόνη, την 1,25 διυδροξυ βιταμίνη D₃, τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (Tumor Necrosis Factor-α, TNFα), τις προσταγλανδίνες E₂, τις ιντερλευκίνες- 1, 6, 11 και 17 (Interleukin, IL-1, IL-6, IL-11 και IL-17). Οι αναστολείς περιλαμβάνουν διάφορες ιντερλευκίνες (IL-4, IL-12, IL-13, IL-18) (485).

Η αποδόμηση των ινών του κολλαγόνου τύπου I διαμεσολαβείται κυρίως από την καθεψίνη K. Ένα μέρος του κολλαγόνου αποδομείται πλήρως από τις οστεοκλάστες στις μικρότερες χημικές μονάδες του, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση ελεύθερης πυριδινολίνης (PYD) και δεοξυπυριδινολίνης (DPD) που απεκκρίνονται στα ούρα. Ωστόσο, το μεγαλύτερο μέρος του αποδομείται ατελώς, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση αμινοτελικών τμημάτων των α1 και α2 αλυσίδων (NTX) που είναι συνδεδεμένα με δεσμούς πυριδινολίνης. Και οι δεσμοί αυτοί απεκκρίνονται στα ούρα. Επίσης, κατά την αποδόμηση του το κολλαγόνο αποδίδει υδροξυπρολίνη που αποβάλλεται κυρίως με τα ούρα (480,486,487).

13.4. Το σύστημα RANKL - RANK - OPG στον οστικό μεταβολισμό

Ο σημαντικότερος ρυθμιστής που εμπλέκεται άμεσα στη φυσιολογική λειτουργία της οστικής ανακατασκευής αποτελεί το σύστημα τριών κυτοκινών RANKL - RANK - OPG (488).

Ο RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B ligand) (489), ο συνδέτης του υποδοχέα ενεργοποίησης του πυρηνικού παράγοντα κB, γνωστός και ως TRANCE (Tumor Necrosis Factor-related activation-induced cytokine) (490), OPG (Osteoprotegerin Ligand) (491) και ODF (Osteoclast Differentiation Factor) (492), είναι μία ομοτριμερής διαμεμβρανική πρωτεΐνη τύπου II, που κωδικοποιείται από το γονίδιο TNFSF11 (Tumor Necrosis Factor ligand Superfamily member 11) (489,491,493,494).

Μελέτες από *in vivo* πειράματα με ιστο-ειδική έκφραση του RANKL, αλλά και της OPG, έδειξαν ότι τα οστεοκύτταρα αποτελούν τις κύριες πηγές τους (473). Εκτός από τα κύτταρα της οστεοβλαστικής σειράς, ο RANKL εκφράζεται και σε κύτταρα του μυελού των οστών, σε

χονδροκύτταρα, σε μεσεγχυματικά κύτταρα του περιostίου (491), καθώς και σε ενδοθηλιακά κύτταρα και ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα (495).

Ο RANKL λειτουργεί ως δεσμευτικό πρωτεϊνικό μόριο, το οποίο είτε είναι προσαρτημένο στην επιφάνεια του κυττάρου, είτε βρίσκεται σε διαλυτή μορφή. Δεν είναι σαφές αν η εκκρινόμενη διαλυτή ισομορφή του RANKL είναι το αποτέλεσμα πρωτεολυτικής διάσπασης της μεμβρανικής ισομορφής του RANKL (496) ή προκύπτει από εναλλακτικό μάτισμα που κωδικοποιεί την εξωκυττάρια πρωτεΐνη (497). Η αναγνώριση εναλλακτικών μεταγράφων του γονιδίου TNFSF11 που κωδικοποιούν διακριτές ισομορφές της πρωτεΐνης RANKL, υποστηρίζει την πολυπλοκότητα στη ρύθμιση του γονιδίου του RANKL και στην έκφραση της πρωτεΐνης (497,498). Η αποσαφηνopoίηση των μηχανισμών αυτών είναι σημαντική για την πλήρη κατανόηση των ποικίλων βιολογικών λειτουργιών του RANKL.

Οι δύο μορφές του RANKL έχουν διαφορετική βιολογική λειτουργία και η μεμβρανική μορφή λειτουργεί αποτελεσματικότερα από τη διαλυτή (499). Ωστόσο, και οι δύο εμπλέκονται στη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών και τη διατήρηση της ενεργότητας τους (491). Η μεμβρανική μορφή εκφράζει τη διατήρηση της οστικής ομοιοστάσης (492), ενώ η έκφραση της διαλυτής μορφής είναι αυξημένη σε παθολογικές φλεγμονώδεις καταστάσεις που σχετίζονται με οστική απορρόφηση (495,500-503).

Ο RANK (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B), ο υποδοχέας ενεργοποίησης του πυρηνικού παράγοντα κΒ, είναι μία διαμεμβρανική πρωτεΐνη, η οποία εκφράζεται σε προγονικά κύτταρα οστεοκλαστών, σε ώριμες οστεοκλάστες, σε δονδριτικά κύτταρα και σε επιθηλιακά κύτταρα μαζικού αδένα (489,504,505).

Η αλληλεπίδραση RANK/RANKL επάγει την οστεοκλαστογένεση από προγονικά κύτταρα και την ενεργοποίηση των ώριμων οστεοκλαστών (505-507). Η ενεργοποίηση του RANK από το RANKL οδηγεί στη στρατολόγηση ενδοκυττάρων μορίων, παραγόντων σχετιζόμενων με τον υποδοχέα του TNF και στην ενεργοποίηση περαιτέρω ενδοκυττάρων σηματοδοτικών μονοπατιών (508).

Η OPG (Osteoprotegerin, «Protector of the bone», προστατευτική επίδραση στα οστά) (509), γνωστή επίσης και ως OCIF (Osteoclastogenesis Inhibitor Factor), ανασταλτικός παράγοντας οστεοκλαστογένεσης, είναι μια εκκρινόμενη πρωτεΐνη που κυκλοφορεί

στο πλάσμα και ανήκει στην οικογένεια των υποδοχέων του TNF (488,509). Η OPG λειτουργεί ως ένας διαλυτός υποδοχέας «δόλωμα» του RANKL που ανταγωνίζεται το RANK για τη δέσμευση του RANKL. Κατά συνέπεια, αποτελεί ένα αποτελεσματικό αναστολέα της ωρίμανσης και της ενεργότητας των οστεοκλαστών (509,510).

Η έκφραση της OPG ρυθμίζεται από τους ίδιους παράγοντες που επάγουν ή αναστέλλουν και την έκφραση του RANKL. Μεταβολές του λόγου RANKL / OPG καθορίζουν την παθογένεση οστικών νόσων που οφείλονται σε αυξημένη οστική απορρόφηση. Γενικά, η αύξηση της παραγωγής RANKL σχετίζεται με αντίστοιχη μείωση της παραγωγής ή της δράσης OPG, ώστε η αναλογία RANKL προς OPG να ευνοεί την οστεοκλαστογένεση (488).

14. ΔΕΙΚΤΕΣ ΟΣΤΙΚΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ

Με βάση τους μηχανισμούς του οστικού σχηματισμού και απορρόφησης, τα μεταβολικά προϊόντα που προκύπτουν μπορούν να χρησιμεύσουν ως δείκτες οστικού μεταβολισμού.

14.1. Δείκτες οστικού σχηματισμού

14.1.1. Οστική Αλκαλική Φωσφατάση

Η οστική αλκαλική φωσφατάση (bone-specific alkaline phosphatase, bALP) αποτελεί το 46% της ολικής αλκαλικής φωσφατάσης (Alkaline Phosphatase, ALP). Η bALP είναι λειτουργικά παρόμοια, αλλά αντιγονικά διαφορετική από την ηπατική, την εντερική, τη νεφρική και την πλακουντική αλκαλική φωσφατάση (511). Η συγκέντρωση της bALP στον ορό αντανakλά την κυτταρική δραστηριότητα των οστεοβλαστών (511,512). Μεταβολίζεται στους νεφρούς, επομένως, δεν επηρεάζεται από την ηπατική λειτουργία. Τα επίπεδα της αυξάνονται σε φυσιολογικές καταστάσεις, όπως η παιδική ηλικία, η εφηβεία και η εγκυμοσύνη, αλλά και σε παθολογικές καταστάσεις οι οποίες χαρακτηρίζονται από αυξημένο οστικό μεταβολισμό, όπως η οστεοπόρωση, η οστεομαλακία, η νόσος Paget, ο υπερθυρεοειδισμός, ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός, η νεφρική οστεοδυστροφία, η οικογενής υπερφωσφοραιμία, η ινώδης δυσπλασία, οι κακοήθειες και τα κατάγματα.

Αποτελεί τον μοναδικό δείκτη που δεν έχει κirkάδια διακύμανση. Η ιδανική μέθοδος προσδιορισμού της θα πρέπει να έχει χαμηλή διασταυρούμενη αντίδραση με τα άλλα ισοένζυμα της ALP, ειδικά με την ηπατική ισομορφή (512). Ωστόσο, οι σημερινές μέθοδοι εμφανίζουν ενός βαθμού διασταυρούμενη αντίδραση με το ηπατικό κλάσμα κι έτσι μπορεί να επηρεαστούν από πιθανή ηπατική νόσο (513).

Τέλος, υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι στην κλινική πράξη, όταν δεν υπάρχει ηπατική νόσος, η ολική ALP μπορεί να παρέχει μία αδρή εκτίμηση του ρυθμού οστικής ανακατασκευής (514). Παρόλα αυτά, προτιμάται ο προσδιορισμός της bALP, λόγω της αυξημένης ειδικότητας της (515).

14.1.2. Οστεοκαλσίνη

Η οστεοκαλσίνη (Osteocalcin, OC) ανήκει στην οικογένεια των πρωτεϊνών που περιέχουν γ-καρβοξυγλουταμικό οξύ (gamma carboxyglutamate, Gla proteins), γνωστή και ως BGP (Bone Gla Protein), παράγεται αποκλειστικά από τους οστεοβλάστες, τους οδοντοβλάστες και τα υπερτροφικά χονδροκύτταρα (516). Η OC, η οποία περιέχει τρεις καρβοξυλιώμενες ομάδες γλουταμικού οξέος, έχει μεγάλη συγγένεια με τον υδροξυαπατίτη. Περίπου το 50% της OC απελευθερώνεται στην κυκλοφορία, ενώ το υπόλοιπο 50% ενσωματώνεται με τον υδροξυαπατίτη. Έτσι, μαζί με το κολλαγόνο και άλλες δομικές μη-κολλαγονικές πρωτεΐνες, σχηματίζει το οστεοειδές, πάνω στο οποίο θα εναποτεθούν οι κρύσταλλοι του υδροξυαπατίτη. Μέσω της ρύθμισης του μεγέθους των κρυστάλλων του υδροξυαπατίτη αποτελεί έναν από τους ρυθμιστές της οστικής επιμετάλλωσης (476). Τα επίπεδα της στον ορό αντανakλούν, όπως και η bALP, την οστεοβλαστική δραστηριότητα και μπορεί να θεωρηθεί ως ένας αντιπροσωπευτικός δείκτης οστικού σχηματισμού (517). Όμως, η χρήση της αυτή τείνει να εγκαταλειφθεί, λόγω μεγάλης βιολογικής και μεθοδολογικής διακύμανσης (516).

14.1.3. Αμινοτελικό και καρβοξυτελικό προπεπτίδιο του προκολλαγόνου τύπου I

Τα επίπεδα του αμινοτελικού προπεπτιδίου του προκολλαγόνου τύπου I (Procollagen type I N-terminal Propeptide, PINP) και του

καρβοξυτελικού προπεπτιδίου του προκολλαγόνου τύπου I (Procollagen type I C-terminal Propeptide, PICP) στον ορό αντικατοπτρίζουν, κυρίως, τον ρυθμό σύνθεσης νέου κολλαγόνου από τους οστεοβλάστες και τους ινοβλάστες σε άλλους συνδετικούς ιστούς (518). Το PICP απελευθερώνεται στο σύνολο του στον ορό, ενώ ένα μέρος του PINP που ενσωματώνεται στο οστό, ως μη διαλυτή υδροξυπρολίνη, απελευθερώνεται κατά τη διαδικασία απορρόφησης του οστού, αντανακλώντας σε πολύ μικρό βαθμό τον ρυθμό οστικής απορρόφησης. Πάντως, τα επίπεδα στον ορό του PINP φαίνεται να είναι πιο ευαίσθητος δείκτης από τα επίπεδα του PICP για τη σύνθεση του οστικού κολλαγόνου (519).

Επιπλέον, τα επίπεδα PICP ορού μεταβάλλονται λιγότερο σε σύγκριση με άλλους δείκτες οστικού σχηματισμού, μεταξύ των οποίων και το PINP, σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις (520). Έτσι, το PINP προτιμάται ως δείκτης οστικού μεταβολισμού. Η σίτιση ή η κirkάδια διακύμανση δεν επηρεάζουν ιδιαίτερα τη μέτρηση του PINP στον ορό (521).

14.2. Δείκτες οστικής απορρόφησης

14.2.1. Όξινη φωσφατάση ανθεκτική στο τρυγικό οξύ

Το 5b ισοένζυμο της όξινης φωσφατάσης ανθεκτικής στο τρυγικό οξύ (Tartrate-Resistant Acid Phosphatase isoform 5b, TRAP5b) ανήκει σε μία οικογένεια όξινων φωσφατασών που περιλαμβάνουν ισοένζυμα των οστών, του προστάτη, των αιμοπεταλίων, των ερυθροκυττάρων και του σπλήνα.

Η TRAP5b εκκρίνεται αποκλειστικά από τις οστεοκλάστες κι έτσι, θεωρείται ιδιαίτερα ευαίσθητος και ειδικός δείκτης οστεοκλαστικής δραστηριότητας (483).

14.2.2. Ασβέστιο ούρων

Τα επίπεδα ασβεστίου ούρων επηρεάζονται σε σημαντικό βαθμό από τη νεφρική λειτουργία, τη διατροφική πρόσληψη ασβεστίου, φωσφόρου, νατρίου και βιταμίνης D₃, καθώς και από τον ρυθμό οστικής απορρόφησης (522). Επομένως, τα επίπεδα ασβεστίου των ούρων θεωρούνται ως ένας δείκτης της συνολικής ομοιόστασης και του

ισοζυγίου του ασβεστίου, παρά ένας μεμονωμένος δείκτης οστικής απορρόφησης. Όμως, η εκτεταμένη οστική απορρόφηση οδηγεί στην απελευθέρωση σημαντικής ποσότητας ασβεστίου από την επιμεταλλωμένη οστική επιφάνεια (522).

Στην κλινική πράξη προσδιορίζεται το ασβέστιο διορθωμένο προς κρεατινίνη σε δείγμα ούρων δύο ωρών μετά την πρωινή ούρηση και μετά από 12 ώρες νηστεία. Επίσης, μπορεί να προσδιοριστεί και ο λόγος ασβεστίου προς κρεατινίνη ούρων 24ώρου. Ως δείκτης οστικού μεταβολισμού έχει χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα.

14.2.3. Υδροξυπρολίνη ούρων

Η απέκκριση υδροξυπρολίνης στα ούρα αντανακλά την αποδόμηση του κολλαγόνου στο οστό, αλλά επηρεάζεται και από την αποδόμηση του κολλαγόνου σε άλλες θέσεις, όπως στο χόνδρο, στο δέρμα, καθώς και από την υδροξυπρολίνη που προσλαμβάνεται με την τροφή (523).

Για τη μέτρηση της πρέπει να προηγηθεί διατροφή τουλάχιστον τριών ημερών, με αποφυγή ουσιών που περιέχουν κολλαγόνο.

Η ειδικότητα της υδροξυπρολίνης ούρων είναι χαμηλή και η χρήση της περιορισμένη.

14.2.4. Ελεύθερη πυριδινολίνη και δεοξυπυριδινολίνη ούρων

Το 40% των δεσμών του πυριδινίου στα ούρα είναι ελεύθερη πυριδινολίνη (Pyridinoline, PYD) και δεοξυπυριδινολίνη (Deoxypyridinoline, DPD) και η απέκκριση τους στα ούρα αντανακλά την οστική απορρόφηση χωρίς να επηρεάζεται από τη διατροφική πρόσληψη κολλαγόνου (524). Συνεπώς, είναι καλύτεροι δείκτες οστικής απορρόφησης από το ασβέστιο και την υδροξυπρολίνη ούρων.

Η σχετική αναλογία PYD και DPD ελέγχεται από το ένζυμο λυσυλ-υδροξυλάση και η PYD έχει ευρύτερη κατανομή στους ιστούς από την DPD (479,525). Η PYD βρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις σε οστά, αρθρώσεις, χόνδρους και μεσοσπονδύλιους δίσκους. Η DPD έχει υψηλό βαθμό ειδικότητας για τον οστίτη ιστό, αν και απαντάται σε σχετικά υψηλές συγκεντρώσεις στην αορτή, σε σκελετικούς μυς και σε συνδέσμους. Όμως, ο ρυθμός μεταβολισμού αυτών των ιστών είναι πολύ χαμηλότερος από τον οστικό μεταβολισμό κι επομένως, η συμμετοχή τους στα επίπεδα της DPD στα ούρα είναι αμελητέα (526).

14.2.5. Αμινοτελικό τελοπεπτίδιο του κολλαγόνου τύπου I

Η μέτρηση του αμινοτελικού τελοπεπτιδίου του κολλαγόνου τύπου I (N-telopeptide, NTX) στα ούρα ή στον ορό αντανακλά τον ρυθμό της οστικής απορρόφησης και προσδιορίζεται με ανοσολογική μέθοδο Osteomark (480).

Ο επίτοπος NTX απελευθερώνεται, κυρίως, από το οστικό κολλαγόνο τύπου I με πρωτεολυτική αποδόμηση από την καθεψίνη K (484). Αποδομείται περαιτέρω στο ήπαρ και στους νεφρούς, δημιουργώντας ελεύθερη DPD. Η απέκκριση NTX στα ούρα δεν επηρεάζεται από τη διατροφική πρόσληψη κολλαγόνου, ενώ η επίδραση της διατροφικής πρόσληψης κολλαγόνου στα επίπεδα NTX ορού δεν αξιολογήθηκε μέχρι σήμερα (482). Τα επίπεδα NTX ορού μειώνονται σημαντικά, αλλά λιγότερο από τα επίπεδα NTX ούρων, μετά από θεραπεία με αντικαταβολικά φάρμακα.

14.2.6. Καρβοξυτελικό τελοπεπτίδιο του κολλαγόνου τύπου I

Το καρβοξυτελικό τελοπεπτίδιο του κολλαγόνου τύπου I (C-telopeptide, CTX) μπορεί να προσδιοριστεί στον ορό και στα ούρα με ανοσολογικές μεθόδους CrossLaps (527). Η μέθοδος προσδιορισμού του CTX στον ορό (528) αναπτύχθηκε λόγω των περιορισμών της μεθόδου προσδιορισμού του CTX στα ούρα (529), όπως η μεγάλη κερκάδια διακύμανση, η ανάγκη διόρθωσης του όγκου των ούρων προς την απέκκριση κρεατινίνης, η δυσκολία της ακριβούς συλλογής των ούρων και η αδυναμία ποσοτικού προσδιορισμού του CTX σε πολύ αραιά ούρα (530).

Με την ανοσολογική μέθοδο CrossLaps προσδιορίζεται μία αλληλουχία οκτώ αμινοξέων του CTX (527). Υπάρχουν διάφορες ισομερείς μορφές του δεσμού μεταξύ του ασπαρτικού οξέος και της γλυκίνης που εντοπίζεται σε τμήμα της α -1 αλυσίδας στο CTX (481). Η α L μορφή είναι η φυσική και αντιπροσωπεύει το νεοσχηματισμένο οστό, ενώ τρεις άλλες ισομορφές, οι β L, β D και α D αντιπροσωπεύουν το παλαιότερο οστό (531). Η μέθοδος Crosslaps μετρά στον ορό μόνο τη β -ισομερή μορφή του CTX, ενώ η μέθοδος στα ούρα προσδιορίζει την α - και β -ισομερή μορφή. Έτσι, η μέθοδος CTX στον ορό είναι πιο ειδική για το ώριμο οστό.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΚΟΠΟΣ

Τα διφωσφονικά είναι φαρμακευτικές ουσίες με ισχυρή αντικαταβολική δράση, τα οποία αναστέλλουν τη λειτουργία των οστεοκλαστών. Η χρήση τους, αρχικά, αφορούσε τη διαταραχή της οστεοβλαστικής δραστηριότητας, όπως συμβαίνει στην ΑΟ, υποθέτοντας, ότι η μείωση της οστικής απορρόφησης θα μπορούσε να αντισταθμίσει την αδυναμία των κυττάρων για οστικό σχηματισμό και να μειώσει την εμφάνιση οστεοπόρωσης (9).

Μετά την αναφορά περίπτωσης παιδιού με ΑΟ το 1987 που έλαβε θεραπεία με παμιδρονάτη από το στόμα (532), αρκετοί ερευνητές ξεκίνησαν θεραπεία με διφωσφονικά σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΑΟ.

Η ευρεία χρήση των φαρμάκων αυτών στην ΑΟ και σε άλλες διαταραχές έγινε μετά τη δημοσίευση το 1998 έρευνας, μεγαλύτερου αριθμού παιδιών και εφήβων με ΑΟ που έλαβαν παμιδρονάτη ενδοφλέβια (300).

Έκτοτε, ερευνητές αναφέρουν την εμπειρία τους στην κυκλική ενδοφλέβια χορήγηση παμιδρονάτης, κυρίως σε παιδιά με μέτρια ως βαριά μορφή ΑΟ (154,155,280,295,301,307,436,441,445,533-536). Καμία μελέτη δεν ήταν ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, αλλά ορισμένες μελέτες περιελάμβαναν ομάδα ελέγχου παιδιών με ΑΟ που δεν έλαβαν θεραπεία με διφωσφονικά (154,280,295,307,436,445,533).

Ένα άλλο διφωσφονικό το οποίο χορηγείται ενδοφλέβια αποτελεί το ζολεδρονικό οξύ, τρίτης γενεάς αζωτούχο διφωσφονικό. Σύμφωνα με μελέτες *in vitro* και σε πειραματόζωα, η δραστηριότητα του ζολεδρονικού οξέος στην αναστολή της οστικής απορρόφησης είναι 100 ως 850 φορές μεγαλύτερη από τη δραστηριότητα της παμιδρονάτης (537).

Σε παιδιατρικούς ασθενείς υπάρχει μικρή εμπειρία στη χορήγηση του ζολεδρονικού οξέος (415,537-539). Η χρήση του στη θεραπεία παιδιών και εφήβων με ΑΟ βρίσκεται σε ερευνητικό στάδιο φάσης II διεθνούς πολυκεντρικής μελέτης (540). Πρόσφατα, αναφέρθηκαν μελέτες για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της θεραπείας με ενδοφλέβια χορήγηση ζολεδρονικού οξέος σε μικρότερο αριθμό παιδιών με ΑΟ (414,539,541-546).

Επίσης, στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν μελέτες που αφορούν στη χορήγηση διφωσφονικών από το στόμα σε παιδιά με ΑΟ, όπως η αλενδρονάτη (293,439,547-551), η ρισεδρονάτη (294,552,553) και η ολπαδρονάτη (292,554-556).

Η κύρια δράση των διφωσφονικών μπορεί να αξιολογηθεί με τη μέτρηση των δεικτών του οστικού μεταβολισμού και της οστικής πυκνότητας. Οι πληροφορίες που υπάρχουν στη διεθνή βιβλιογραφία, αναφορικά με την επίδραση των διφωσφονικών στον οστικό μεταβολισμό παιδιών με ΑΟ, είναι ελάχιστες.

Η παρούσα μελέτη έχει ως ερευνητικό στόχο να εκτιμήσει σε παιδιά με ΑΟ την επίδραση της θεραπείας με διφωσφονικά:

- i. στον αριθμό των καταγμάτων.
- ii. στην οστική πυκνότητα της σπονδυλικής στήλης.
- iii. στους δείκτες οστικού μεταβολισμού.
- iv. στα επίπεδα του sRANKL και της OPG.

2. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

2.1. Ασθενείς

Στην παρούσα μελέτη εντάχθηκαν 10 παιδιά με ΑΟ.

Τα κριτήρια ένταξης των ασθενών για ενδοφλέβια χορήγηση διφωσφονικών ήταν: (1) δύο ή περισσότερα κατάγματα (στα οποία συμπεριλαμβάνονται και τα συμπιεστικά κατάγματα των σπονδύλων) κάθε έτος, τα προηγούμενα δύο έτη, ή (2) οστικές παραμορφώσεις που χρειάζονται χειρουργική αντιμετώπιση, ή (3) χρόνιο άλγος και ακινητοποίηση (154,300,534).

Η ένταξη, η παρακολούθηση και η θεραπεία των ασθενών πραγματοποιήθηκε στην Α' Παιδιατρική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία» στην Αθήνα.

Πριν την έναρξη της ενδοφλέβιας χορήγησης διφωσφονικών, οι ασθενείς και οι γονείς τους ενημερώθηκαν για το γεγονός της πρόσφατης έναρξης χορήγησης των ενδοφλέβιων διφωσφονικών στη θεραπεία των παιδιών με ΑΟ και συνεπώς, δεν υπάρχουν ακόμη δεδομένα στη βιβλιογραφία, ούτε για τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα, αλλά ούτε και για τις πιθανές απώτερες ανεπιθύμητες ενέργειές τους.

2.1.1. Πρωτόκολλο ενδοφλέβιας χορήγησης διφωσφονικών

Η χορήγηση της παμιδρονάτης (Aredia[®], Novartis Europharm Ltd, Ελλάδα) έγινε σε κυκλική έγχυση ανάλογα με την ηλικία των παιδιών. Τα

παιδιά με ηλικία μικρότερη από δύο έτη έλαβαν παμιδρονάτη 0.75 mg/Kg βάρους σώματος ημερησίως για δύο ημέρες, σε κάθε κύκλο θεραπείας. Ο κύκλος θεραπείας επαναλαμβανόταν κάθε οκτώ εβδομάδες. Τα παιδιά, ηλικίας από δύο ως τριών ετών, έλαβαν παμιδρονάτη 1.125 mg/Kg βάρους σώματος ημερησίως για δύο ημέρες, κάθε 12 εβδομάδες. Τα παιδιά με ηλικία μεγαλύτερη από τρία έτη έλαβαν παμιδρονάτη 1.5 mg/Kg βάρους σώματος ημερησίως για δύο ημέρες, κάθε 16 εβδομάδες. Η μέγιστη ημερήσια δόση παμιδρονάτης δεν ξεπερνούσε τα 60 mg. Η ετήσια δόση παμιδρονάτης αντιστοιχούσε σε 9 mg/Kg βάρους σώματος για όλες τις ηλικιακές ομάδες, ανεξάρτητα από τα μεσοδιαστήματα κυκλικής χορήγησης.

Η αραίωση της δόσης του φαρμακευτικού προϊόντος γινόταν σε στείρο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0.9%, με μέγιστη συγκέντρωση 0.1 mg/ml. Η ενδοφλέβια έγχυση διαρκούσε τρεις ώρες και ακολουθούσε ενδοφλέβια χορήγηση χλωριούχου νατρίου 0.9%, έτσι ώστε να εξασφαλιστεί η χορήγηση όλης της δόσης της παμιδρονάτης. Πριν από την έγχυση γινόταν ενδοφλέβια ενυδάτωση των ασθενών.

Η δοσολογία του ζολεδρονικού οξέος (Zometa[®], Novartis Europharm Ltd, Ελλάδα) ήταν 0.025 mg/Kg βάρους σώματος ημερησίως, για μία ημέρα. Ο κύκλος θεραπείας επαναλαμβανόταν κάθε έξι μήνες.

Η αραίωση της δόσης του ζολεδρονικού οξέος γινόταν σε 100 ml στείρο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0.9% και η διάρκεια της ενδοφλέβιας έγχυσης ήταν 30 λεπτά. Πριν από την έγχυση γινόταν ενδοφλέβια ενυδάτωση των ασθενών.

Το θεραπευτικό σχήμα ενδοφλέβιας χορήγησης διφωσφονικών προτάθηκε από τον Horacio B. Plotkin (Assistant Professor of Pediatrics and Orthopedic Surgery, Inherited Metabolic Diseases, Children's Hospital and University of Nebraska Medical Center, Omaha) μετά από προσωπική επικοινωνία μέσω ηλεκτρονικού ταχυδρομείου.

Η σύσταση του H. Plotkin για το δοσολογικό σχήμα της παμιδρονάτης που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη βασίστηκε στο πρωτόκολλο του «Μόντρεαλ» για χορήγηση παμιδρονάτης σε παιδιά με ΑΟ (154,300,307,533).

Επίσης, η σύσταση του για τη δοσολογία του ζολεδρονικού οξέος ήταν ισοδύναμη της μισής δοσολογίας της παμιδρονάτης στο πρωτόκολλο του «Μόντρεαλ».

Ανάλογο δοσολογικό σχήμα ζολεδρονικού οξέος χρησιμοποιήθηκε κατά τη διάρκεια του δεύτερου έτους διεξαγωγής της διεθνούς, πολυκεντρικής, τυχαιοποιημένης, ανοικτής μελέτης σε ασθενείς με σοβαρής βαρύτητας μορφή ΑΟ που βρισκόταν σε εξέλιξη (557).

Η πρόσληψη ασβεστίου διατηρήθηκε επαρκώς σύμφωνα με τη συνιστώμενη ημερήσια δόση σε όλους τους ασθενείς.

Η διάρκεια του θεραπευτικού πρωτοκόλλου ήταν 12 μήνες.

2.2. Μέθοδοι

2.2.1. Σωματομετρικά χαρακτηριστικά

Σε όλους τους ασθενείς έγιναν αρχικές μετρήσεις (baseline) των σωματομετρικών χαρακτηριστικών και στη συνέχεια κάθε τέσσερις ως έξι μήνες. Μετρήθηκαν το βάρος σώματος (ΒΣ) και το ύψος σώματος (ΥΣ), με ελαφρά ένδυση και χωρίς υποδήματα (κατά το πλησιέστερο 0.1 Kg και 0.1 cm, αντίστοιχα). Σε ένα ασθενή ηλικίας μικρότερης από τρία έτη και σε ένα ασθενή με σοβαρές οστικές παραμορφώσεις μετρήθηκε το μήκος σώματος (ΜΣ). Ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) υπολογίστηκε ως ΒΣ σε Kg διαιρούμενο διά του τετραγώνου του ΥΣ σε m². Για όλα τα παιδιά έγινε μετατροπή του ΒΣ, του ΥΣ ή του ΜΣ και του ΔΜΣ σε τυπικές τιμές ή z-τιμές (z-scores) αναλόγου ηλικίας και φύλου σύμφωνα με τις καμπύλες ανάπτυξης για τον Ελληνικό πληθυσμό (558,559).

2.2.2. Κλινικά χαρακτηριστικά

Η αρχική εκτίμηση των ασθενών περιελάμβανε καταγραφή του αριθμού, της εντόπισης και του μηχανισμού πρόκλησης των καταγμάτων, καθώς επίσης και των οστικών παραμορφώσεων και της κινητικότητας. Έγινε καταγραφή των εξωσκελετικών χαρακτηριστικών της ΑΟ, όπως η παρουσία του κυανού χιτώνα των οφθαλμών και της ατελούς οδοντινογένεσης. Επίσης, σημειώθηκε η ύπαρξη θετικού οικογενειακού ιστορικού για ΑΟ.

Σε κάθε επίσκεψη και κύκλο θεραπείας καταγράφονταν οι ανεπιθύμητες ενέργειες των διφωσφονικών. Σε περίπτωση κλινικής υποψίας κατάγματος, αυτό επιβεβαιωνόταν με ακτινολογικό έλεγχο.

2.2.3. Προσδιορισμός βιοχημικών παραμέτρων

Σε κάθε ασθενή δείγματα αίματος λαμβάνονταν μετά από ολονύκτια νηστεία την πρώτη ημέρα πριν την έγχυση και 48 ώρες μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης παμιδρονάτης ή ζολεδρονικού οξέος, σε κάθε κύκλο θεραπευτικού σχήματος. Η συλλογή ούρων 24ώρου γινόταν πριν την έγχυση και μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης του διφωσφονικού, σε κάθε κύκλο θεραπευτικού σχήματος.

Σε κάθε ασθενή έγινε προσδιορισμός στο αίμα των παρακάτω παραμέτρων:

- λευκά αιμοσφαίρια (WBC), ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (TKE), C αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και ιντερλευκίνη-1b (IL-1b).
- ολικό ασβέστιο (Ca), ιονισμένο ασβέστιο (iCa), φώσφορος (P), κρεατινίνη (Cr), παραθορμόνη (PTH) και 25 υδροξυ βιταμίνη D (25-OH-D).
- ολική αλκαλική φωσφατάση (ολική ALP) και οστική αλκαλική φωσφατάση (bALP), ως δείκτες οστικού σχηματισμού.
- καρβοξυτελικό τελοπεπτίδιο του κολλαγόνου τύπου I (CTX), ως δείκτης οστικής απορρόφησης.
- OPG και sRANKL.

Στα ούρα 24ώρου προσδιορίστηκαν το ασβέστιο (uCa) και ο φώσφορος (uP), η ελεύθερη πυριδινολίνη (PYD) και δεοξυπυριδινολίνη (DPD), καθώς και ο λόγος της PYD και της DPD προς κρεατινίνη (uCr). Για τη συλλογή ούρων 24ώρου χρησιμοποιήθηκε αδιαφανές δοχείο, για αποφυγή έκθεσης των ούρων στο ηλιακό φως, το οποίο φυλασσόταν στο ψυγείο στη διάρκεια 24ώρου. Μετά την ολοκλήρωση της συλλογής ούρων, η μεταφορά τους στο βιοχημικό εργαστήριο ήταν άμεση και ακολουθούσε κατάψυξη στους -70 °C.

Για τον προσδιορισμό των παραμέτρων αίματος WBC, TKE, CRP, Ca, iCa, Pi, Cr, PTH, 25-OH-D και ολική ALP, καθώς και των παραμέτρων ούρων uCa, uP και uCr χρησιμοποιήθηκαν αυτοματοποιημένοι βιοχημικοί αναλυτές (ADVIA[®], Siemens Healthineers Global, Erlangen, Germany).

Με την εφαρμογή της ανοσοενζυμικής μεθόδου ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) πραγματοποιήθηκε ποσοτικός προσδιορισμός της IL-1b (Euroclone Elisa Kit, Euroclone Life Sciences, Pero, Italy), της bALP (MicroVueTM BAP, Quidel[®] Corporation, San Diego, CA, USA), του

CTX (*Serum CrossLaps[®], Nordic Bioscience Diagnostics, Herlev, Denmark*), της OPG (*CAT. NO. BI-20402, Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG, Vienna, Austria*) και του sRANKL (*CAT. NO. BI-20422H, Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG, Vienna, Austria*) με βάση τις τεχνικές τους προδιαγραφές.

Με τη μέθοδο της υγρής χρωματογραφίας αντιστρόφου φάσης υψηλής απόδοσης (Reversed Phase High Performance Liquid Chromatography, HPLC) μετρήθηκαν τα επίπεδα της PYD και της DPD (*Agilent 1100 Series, Hewlett Packrd, Waldbronn, Germany*). Τα αποτελέσματα εκφράστηκαν ως ο λόγος τους προς κρεατινίνη.

2.2.4. Απεικονιστικός έλεγχος

Η οστική πυκνότητα (Bone Mass Density, BMD) εκτιμήθηκε πριν την έναρξη της αγωγής και 12 μήνες μετά, με τη μέθοδο της απορροφησιομετρίας διπλοενεργειακής δέσμης ακτίνων X (Dual Energy X-ray Absorptiometry, DXA), Hologic QDR-4500A, με προσθιοπίσθια λήψη στην οσφυϊκή μοίρα σπονδυλικής στήλης (O₁-O₄). Η BMD εκφράστηκε σε τυπικές αποκλίσεις (Standard Deviation, SD) από τη μέση φυσιολογική τιμή της BMD ατόμων αναλόγου ηλικίας, φύλου και ύψους σώματος (z-score). Η εξέταση διαρκούσε λιγότερο από πέντε λεπτά και η επιβάρυνση από την ακτινοβολία ήταν μικρή (< 2 mrem).

Η μορφολογία των σωμάτων των σπονδύλων εκτιμήθηκε με ακτινογραφία θωρακικής και οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης σε προσθιοπίσθια και πλάγια προβολή, πριν την έναρξη της αγωγής και 12 μήνες μετά.

Διενεργήθηκε ακτινογραφία άκρου χεριού για υπολογισμό της οστικής ηλικίας, σύμφωνα με τη μέθοδο των Greulich και Pyle, πριν την έναρξη της αγωγής και 12 μήνες μετά.

Επίσης, διενεργήθηκε μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου.

Επιπλέον, έγινε ακοομετρική μελέτη και καρδιολογική εκτίμηση με υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη.

Οφθαλμολογική εξέταση με σχισμοειδή λυχνία και βυθοσκόπηση, καθώς και υπερηχογράφημα νεφρών πραγματοποιήθηκε 12 μήνες μετά την ενδοφλέβια χορήγηση διφωσφονικών.

Σε όλα τα παιδιά υπήρχε τακτική ορθοπεδική παρακολούθηση.

2.2.5. Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων έγινε με τη χρήση του στατιστικού πακέτου IBM SPSS έκδοση 22.0 για Windows. Λόγω του μικρού μεγέθους δείγματος για την περιγραφή των δεδομένων προτιμήθηκε η χρήση της διάμεσης τιμής και του εύρους των τιμών για τις συνεχείς μεταβλητές.

Χρησιμοποιήθηκε ο στατιστικός έλεγχος Related Samples Wilcoxon Signed Rank Test για τη σύγκριση των ποσοτικών μεταβλητών πριν και μετά την ενδοφλέβια χορήγηση διφωσφονικών.

Για τη διερεύνηση των συσχετίσεων μεταξύ των ποσοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης Spearman.

Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας καθορίστηκε να είναι μικρότερο του 0.05 (τιμή $p < 0.05$).

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1. Χαρακτηριστικά των ασθενών

Στην παρούσα μελέτη εντάχθηκαν 10 ασθενείς με ΑΟ, πέντε αγόρια και πέντε κορίτσια, με διάμεση ηλικία 8.12 έτη (εύρος τιμών +0.75 ως +13.25 έτη), κατά την έναρξη ενδοφλέβιας χορήγησης διφωσφονικών. Η διάμεση τιμή του z-score ΒΣ τους ήταν -0.93 (εύρος τιμών -2.73 ως +0.22), του ΥΣ τους ήταν -1.95 (εύρος τιμών -10.83 ως +0.625) και του ΔΜΣ τους ήταν -0.29 (εύρος τιμών -1.18 ως +1.70).

Οι επτά ασθενείς είχαν θετικό οικογενειακό ιστορικό ΑΟ. Σε ένα ασθενή (α/α 9), με ελεύθερο οικογενειακό ιστορικό ΑΟ, πραγματοποιήθηκε μοριακός έλεγχος και ανέδειξε τον τύπο IV ΑΟ. Κυανό σκληρό χιτώνα οφθαλμών είχαν επτά ασθενείς και ατελή οδοντινογένεση δύο ασθενείς.

Οστικές παραμορφώσεις παρουσίαζαν τρεις ασθενείς, ο ένας κυφωσκολίωση και παραμόρφωση του θωρακικού κλωβού και οι τρεις τοξοειδή παραμόρφωση μηριαίων οστών. Ο πρώτος χρησιμοποιούσε αναπηρικό αμαξίδιο κι ένας βάδιζε με βακτηρίες, αντίστοιχα. Οι ασθενείς εμφάνισαν συνολικά 48 κατάγματα χαμηλής ενέργειας, μετά από ελάχιστο τραυματισμό ή χωρίς ιστορικό τραυματισμού. Τα κατάγματα

εντοπίζονταν στα μακρά οστά άκρων, ενώ ένας ασθενής παρουσίαζε και σπονδυλικό κάταγμα οσφυϊκής μοίρας.

Τα σωματομετρικά και τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών φαίνονται αναλυτικά στον πίνακα 3.

Σε επτά ασθενείς έγινε ακοολογικός έλεγχος. Οι παροδικά προκλητές ωτοακουστικές εκπομπές εκλύθηκαν εντός φυσιολογικών ορίων αμφοτερόπλευρα και στο τονικό ακούγραμμα οι αντιδράσεις ήταν φυσιολογικές αμφοτερόπλευρα.

Σε όλους τους ασθενείς διενεργήθηκε υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη. Οι εννέα ασθενείς είχαν φυσιολογική ανατομία και λειτουργικότητα καρδιάς, καθώς και φυσιολογικές διαστάσεις καρδιακών κοιλοτήτων και αορτικής ρίζας. Οι βαλβίδες δεν παρουσίαζαν αλλοιώσεις. Σε ένα ασθενή παρατηρήθηκε μόνο λειτουργικά δίπτυχη αορτική βαλβίδα και μόλις υποσημαινόμενη ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας.

Σε εννέα ασθενείς διενεργήθηκε μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου. Σε κανένα από τους ασθενείς δεν παρατηρήθηκαν εστίες παθολογικής έντασης σήματος στα εγκεφαλικά ημισφαίρια, το στέλεχος ή την παρεγκεφαλίδα. Διεύρυνση των πλαγίων κοιλιών και της τρίτης κοιλίας σημειώθηκε σε τρεις ασθενείς. Σε δύο παιδιά απεικονίσθηκαν αραχνοειδείς κύστες (≤ 2) στο μέσο ή στον οπίσθιο κρανιακό βόθρο. Σε ένα ασθενή παρατηρήθηκε ελίκωση σπονδυλικών αρτηριών με πιεστικό εντύπωμα στο αριστερό πλάγιο του εγκεφαλικού στελέχους. Κανένα από τα παιδιά δεν είχε νευρολογικά σημεία και συμπτώματα.

Αρχικά, χορηγήθηκε ενδοφλέβια παμιδρονάτη σε τρεις ασθενείς (α/α 1, 2, 9), σύμφωνα με το πρωτόκολλο για 12 μήνες. Στη συνέχεια, λόγω μη διαθεσιμότητας της παμιδρονάτης στην Ελληνική αγορά, στους επόμενους έξι ασθενείς χορηγήθηκε ζολεδρονικό οξύ (α/α 3, 4, 5, 6, 7, 8), σύμφωνα με το πρωτόκολλο για 12 μήνες. Ένας ασθενής (α/α 10) αποχώρησε από τη μελέτη μετά τον εργαστηριακό και απεικονιστικό έλεγχο πριν την έναρξη της αγωγής. Οι δύο ασθενείς (α/α 7, 8) λάμβαναν αλενδρονάτη από το στόμα (Fosamax[®], Vianex A.E., Ελλάδα) για τέσσερα έτη κι έγινε αλλαγή της αγωγής σε ενδοφλέβια χορήγηση ζολεδρονικού οξέος, λόγω μη αύξησης της BMD της σπονδυλικής στήλης, καθώς και των οστικών παραμορφώσεων. Ο ένας ασθενής (α/α 6) είχε επίσης, υποφυσιογενή νανισμό και λάμβανε αυξητική ορμόνη τρία έτη πριν την έναρξη χορήγησης ζολεδρονικού οξέος.

Πίνακας 3. Σωματομετρικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης.

Ασθενής α/α	Φύλο	Ηλικία έτη	ΒΣ z-score	ΥΣ z-score	ΔΜΣ z-score	Οικογενειακό ιστορικό ΑΟ	Αριθμός καταγμάτων	Κυανός σκληρός χιτώνας οφθαλμών	Ατελής οδοντινογένεση
1	A	3.08	0.00	0.14	-0.10	NAI	2	NAI	NAI
2	A	6.33	-0.17	0.63	-0.48	NAI	4	NAI	NAI
3	Θ	4.08	-0.86	-1.29	-1.18	NAI	5	NAI	OXI
4	Θ	9.92	-1.00	-0.85	-0.97	NAI	8	NAI	OXI
5	Θ	4.42	-1.00	-2.63	-0.80	NAI	2	NAI	OXI
6	A	11.42	0.22	-2.92	1.70	OXI	5	NAI	OXI
7	Θ	10.17	-1.24	-5.69	1.14	OXI	6	OXI	OXI
8	Θ	13.25	-2.73	-10.83	1.06	NAI	5	OXI	OXI
9	A	0.75	-2.44	-2.83	-0.48	OXI	3	OXI	OXI
10	A	12.50	-0.09	-0.31	-0.05	NAI	8	NAI	OXI

ΒΣ: βάρος σώματος, ΥΣ: ύψος σώματος, ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος, ΑΟ: ατελής οστεογένεση.

3.2. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε επτά από τους εννέα ασθενείς σημειώθηκε αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος μεγαλύτερη από 38.0 °C τη δεύτερη ημέρα της πρώτης έγχυσης του κύκλου θεραπείας. Αυτή η αντίδραση οξείας φάσης αντιμετωπίστηκε με ακεταμινοφαίνη με καλή ανταπόκριση. Ρινική συμφόρηση παρατηρήθηκε σε δύο ασθενείς και επιπεφυκίτιδα σε ένα ασθενή. Ήπιες γαστρεντερικές διαταραχές, με τάση προς έμετο (ένας ασθενής), εμέτους (τρεις ασθενείς) ή/και διαταραχές των κενώσεων (τέσσερις ασθενείς), αναφέρθηκαν 24-72 ώρες μετά την πρώτη έγχυση συνολικά από πέντε ασθενείς. Ύφεση των πιο πάνω συμπτωμάτων σημειώθηκε σε 24 ώρες. Σε αντίθεση με τον πρώτο κύκλο θεραπείας, καμία κλινικά ανεπιθύμητη ενέργεια δεν παρατηρήθηκε στις επόμενες εγχύσεις. Οι δύο ασθενείς που λάμβαναν αγωγή με διφωσφονικά από το στόμα πριν από την έναρξη της ενδοφλέβιας χορήγησης ζολεδρονικού οξέος δεν παρουσίασαν οποιαδήποτε από τις αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Παρά τη μείωση των επιπέδων του ολικού ασβεστίου ($\text{Ca} < 8.2 \text{ mg/dl}$), του ιονισμένου ασβεστίου ($\text{iCa} < 4.8 \text{ mg/dl}$) και του φωσφόρου ($\text{P} < 4.0 \text{ mg/dl}$) στον ορό μετά από κάθε κύκλο θεραπείας, σε κανένα ασθενή δεν παρατηρήθηκαν συμπτώματα υπασβεστιαιμίας και υποφωσφαταιμίας.

Δύο ασθενείς ανέφεραν ένα μήνα μετά την πρώτη έγχυση άλγος στους μηρούς, στις γαστροκνημίες και στις ποδοκνημικές αρθρώσεις για χρονικό διάστημα 15 ημερών. Οι ανωτέρω ασθενείς κι ένας ακόμη, ανέφεραν επίσης καταβολή δυνάμεων και μειωμένη όρεξη 20 ημέρες πριν από τον επόμενο κύκλο θεραπείας με ζολεδρονικό οξύ.

Η νεφρική λειτουργία παρέμεινε φυσιολογική. Σε οκτώ ασθενείς το υπερηχογράφημα νεφρών δεν ανέδειξε λιθιασικά στοιχεία. Σε ένα μόνο ασθενή (α/α 8) παρατηρήθηκαν μικρού αριθμού και μεγέθους λίθοι και στοιχεία άμμου, τα οποία υπήρχαν και πριν την έναρξη αγωγής με διφωσφονικά.

Οφθαλμολογική εξέταση με σχισμοειδή λυχνία και βυθοσκόπηση πραγματοποιήθηκε σε οκτώ ασθενείς και ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα.

3.3. Κλινικές μεταβολές

Σε οκτώ ασθενείς σημειώθηκε βελτίωση της όρεξης και της διάθεσης και μείωση της εφίδρωσης και του χρόνιου άλγους μετά την έναρξη της ενδοφλέβιας αγωγής με διφωσφονικά. Επίσης, αναφέρθηκε αύξηση της φυσικής τους δραστηριότητας. Ο ένας από τους ασθενείς που λάμβανε αγωγή

με διφωσφονικά από το στόμα πριν από την έναρξη της ενδοφλέβιας χορήγησης ζολεδρονικού οξέος δεν ανέφερε καμία μεταβολή.

Η διάμεση τιμή του z-score ΥΣ πριν την έναρξη της αγωγής ήταν -1.95 (εύρος τιμών -10.83 ως +0.625) και στους έξι και 12 μήνες αγωγής ήταν -2.50 (εύρος τιμών -12.18 ως +0.78) και -2.50 (εύρος τιμών -12.36 ως +0.78), αντίστοιχα.

Η διάμεση τιμή του z-score ΒΣ πριν την έναρξη της αγωγής ήταν -0.93 (εύρος τιμών -2.73 ως +0.22) και στους έξι και 12 μήνες αγωγής ήταν -0.90 (εύρος τιμών -2.95 ως +0.33) και -0.89 (εύρος τιμών -2.78 ως +0.53), αντίστοιχα.

Η διάμεση τιμή του z-score ΔΜΣ πριν την έναρξη της αγωγής ήταν -0.29 (εύρος τιμών -1.18 ως +1.70) και στους έξι και 12 μήνες αγωγής ήταν -0.23 (εύρος τιμών -1.11 ως +1.73) και -0.44 (εύρος τιμών -1.56 ως +2.07), αντίστοιχα.

Κατά τη διάρκεια της μελέτης δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά το ΥΣ, το ΒΣ και ο ΔΜΣ των ασθενών, όπως φαίνεται στον πίνακα 4.

Πίνακας 4. Τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης πριν την έναρξη αγωγής, στους 6 και 12 μήνες αγωγής με διφωσφονικά.

Παράμετροι	N	Έναρξη	N	6 μήνες	N	12 μήνες
ΥΣ z-score	10	-1.95 (-10.83 ως +0.625)	9	-2.50 (-12.18 ως +0.78)	9	-2.50 (-12.36 ως +0.78)
Τιμή p				0.086		0.374
ΒΣ z-score	10	-0.93 (-2.73 ως +0.22)	9	-0.90 (-2.95 ως +0.33)	9	-0.89 (-2.78 ως +0.53)
Τιμή p				0.595		0.314
ΔΜΣ z-score	10	-0.29 (-1.18 ως +1.70)	9	-0.23 (-1.11 ως +1.73)	9	-0.44 (-1.56 ως +2.07)
Τιμή p				0.066		0.859

Τα δεδομένα περιγράφονται ως διάμεση τιμή και εύρος των τιμών

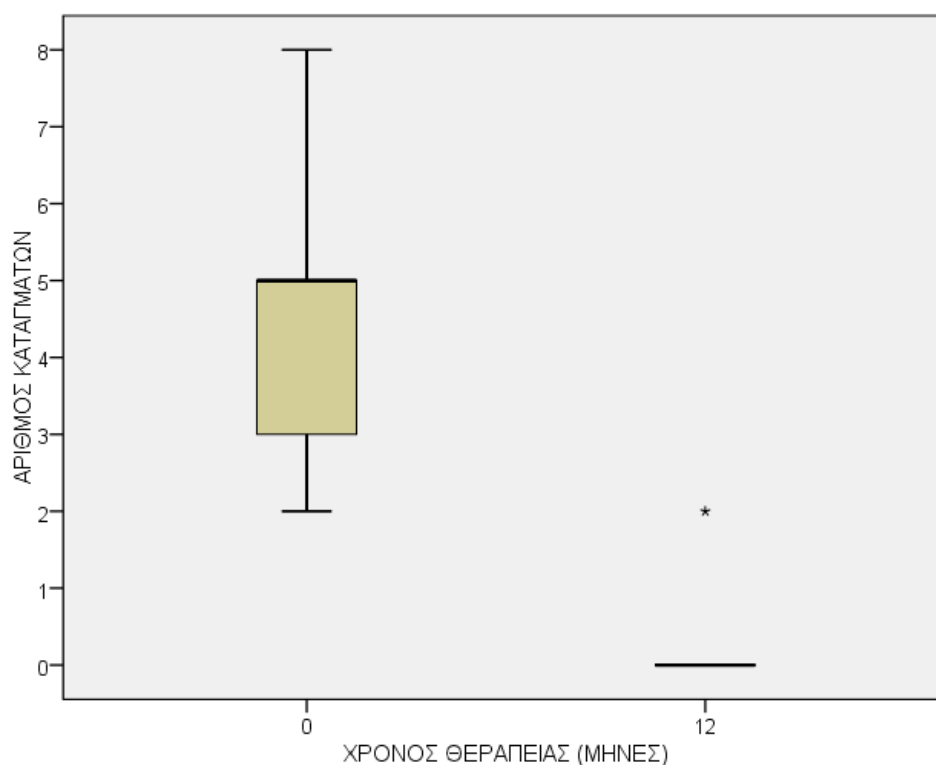
N: αριθμός ασθενών

p < 0.05, σύγκριση με έναρξη

Όλοι οι ασθενείς εμφάνισαν συνολικά 48 κατάγματα χαμηλής ενέργειας, μετά από ελάχιστο τραυματισμό ή χωρίς ιστορικό τραυματισμού. Τα κατάγματα εντοπίζονταν στα μακρά οστά των άκρων, ενώ ένας παρουσίαζε και σπονδυλικό κάταγμα οσφυϊκής μοίρας. Δύο ασθενείς εμφάνισαν δύο κατάγματα, ένας ασθενής τρία κατάγματα, ένας ασθενής τέσσερα κατάγματα, ένας ασθενής έξι κατάγματα, τρεις ασθενείς εμφάνισαν πέντε κατάγματα και δύο ασθενείς οκτώ κατάγματα. Ο ένας ασθενής, με παραμόρφωση οστών των κάτω άκρων, εμφάνισε κάταγμα διάφυσης κνήμης χωρίς ιστορικό τραυματισμού, μετά από τρία έτη αγωγής με αλενδρονάτη από το στόμα.

Δώδεκα μήνες μετά την ενδοφλέβια χορήγηση διφωσφονικών οκτώ ασθενείς δεν παρουσίασαν κάταγμα. Ένας από τους ασθενείς που έλαβε διφωσφονικά ενδοφλέβια παρουσίασε δύο κατάγματα μετά την έναρξη της αγωγής. Το πρώτο κάταγμα αναφέρθηκε επτά μήνες μετά την έναρξη της αγωγής, μετά από πτώση από ύψος και το δεύτερο κάταγμα αναφέρθηκε 10 μήνες μετά την έναρξη της αγωγής, μετά από πτώση κατά τη βάδιση ως υποτροπή του ίδιου κατάγματος. Οι μεταβολές του αριθμού των καταγμάτων απεικονίζονται διαγραμματικά στο σχήμα 5.

Σχήμα 5. Μεταβολές του αριθμού των καταγμάτων στους ασθενείς της μελέτης πριν και 12 μήνες μετά την ενδοφλέβια χορήγηση διφωσφονικών.

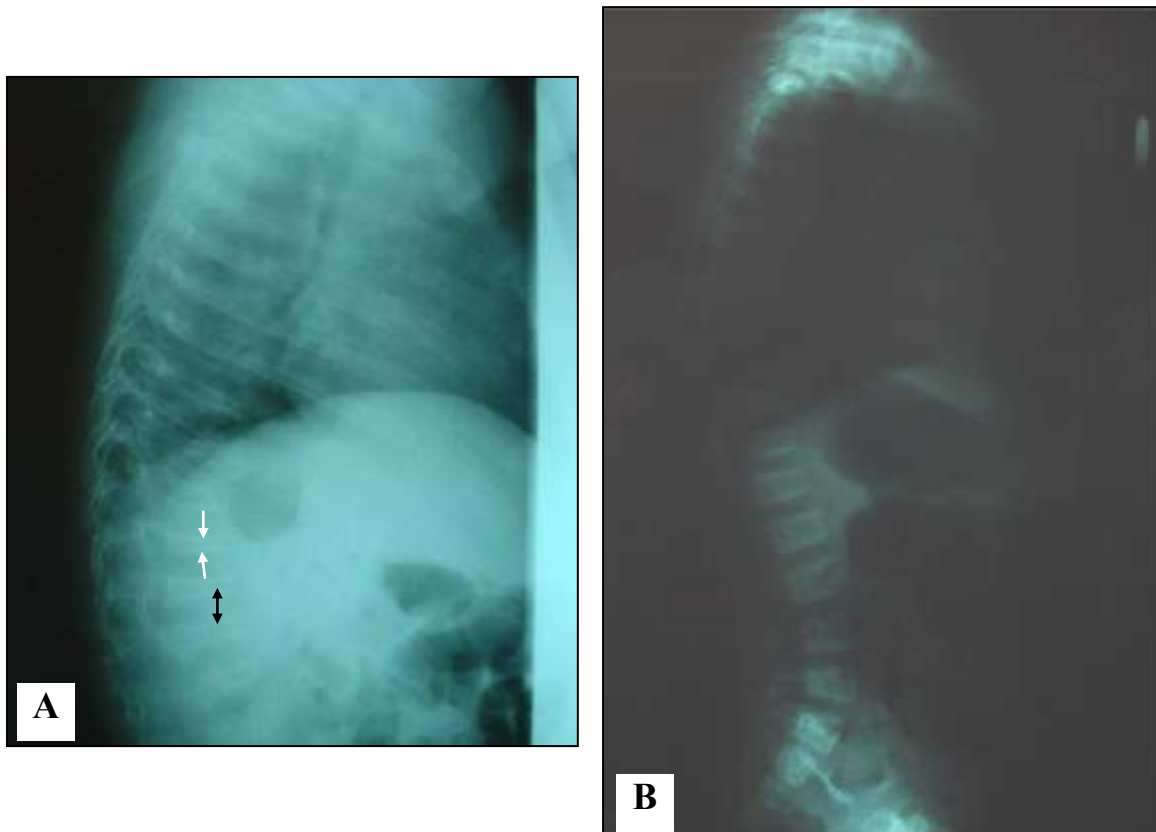


3.4. Απεικονιστικά ευρήματα

Σε επτά ασθενείς οι οποίοι δεν έλαβαν προηγουμένως διφωσφονικά διενεργήθηκε ακτινογραφία άκρου χεριού, η οποία ανέδειξε ότι η οστική ηλικία αντιστοιχούσε με τη χρονολογική ηλικία. Οι έξι από αυτούς τους ασθενείς έλαβαν ενδοφλέβια αγωγή με διφωσφονικά και 12 μήνες μετά η οστική ηλικία επίσης, αντιστοιχούσε με τη χρονολογική ηλικία.

Όλοι οι ασθενείς παρουσίαζαν αλλοιώσεις των σωμάτων των σπονδύλων, με επιπεδωμένο ή αμφίκοιλο σχήμα. Σε έξι ασθενείς παρατηρήθηκε καθίζηση των σωμάτων των σπονδύλων και επιπλέον, στον ένα ασθενή παρατηρήθηκε κάταγμα οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης. Δώδεκα μήνες μετά την έναρξη της ενδοφλέβιας αγωγής σημειώθηκε βελτίωση στο σχήμα και στο ύψος των σπονδυλικών σωμάτων σε όλους τους ασθενείς (σχήμα 6), εκτός από τον ασθενή που παρουσίαζε κυφωσκολίωση και παραμόρφωση του θωρακικού κλωβού.

Σχήμα 6. Ακτινογραφία θωρακικής και οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης σε πλάγια προβολή, του ασθενή της μελέτης με ατελή οστεογένεση τύπου IV σε ηλικία 0.75 ετών πριν την έναρξη της αγωγής (Α) και 12 μήνες μετά (Β).



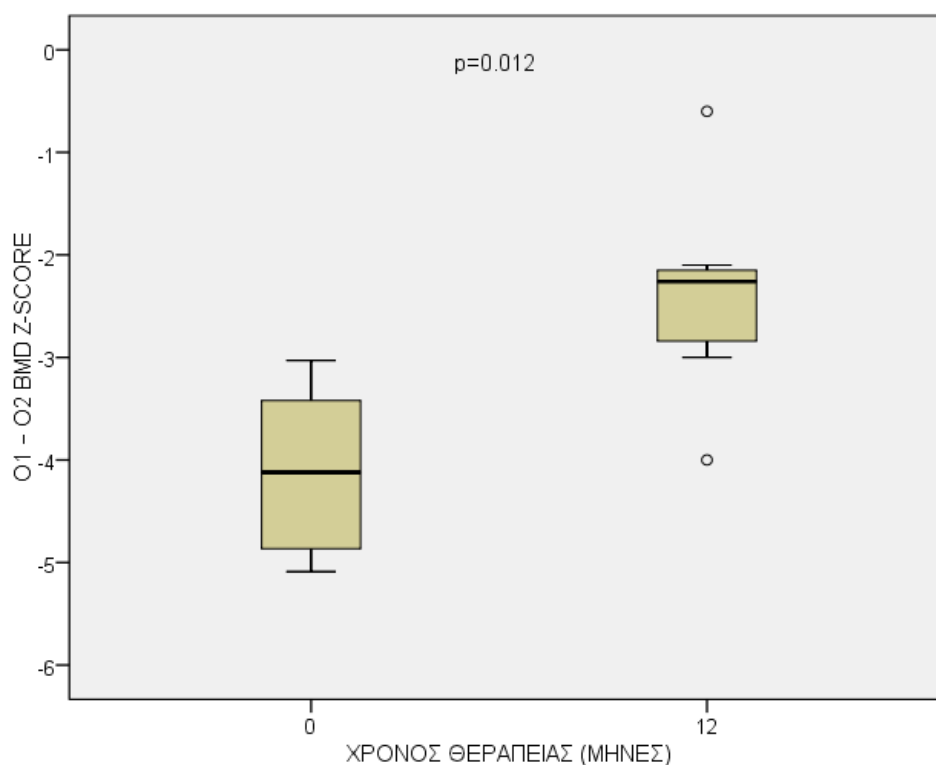
(Α) Αμφίκοιλο σχήμα και καθίζηση των σπονδυλικών σωμάτων (άσπρα βέλη) και διεύρυνση μεσοσπονδυλίου διαστήματος (μαύρο βέλος).

(Β) Βελτίωση στο σχήμα και στο ύψος των σπονδυλικών σωμάτων.

Πριν την έναρξη της ενδοφλέβιας χορήγησης διφωσφονικών η διάμεση τιμή του z-score BMD της οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης, των O₁-O₄ σπονδύλων, σε εννέα ασθενείς ήταν -4.12 (εύρος τιμών -5.09 ως -3.03). Οι οκτώ ασθενείς έλαβαν ενδοφλέβια αγωγή με διφωσφονικά και 12 μήνες μετά παρουσίασαν σημαντική αύξηση της BMD ($p = 0.012$) και η διάμεση τιμή z-score βελτιώθηκε σε -2.26 (εύρος τιμών -4.00 ως -0.60) (σχήμα 7).

Στον ασθενή (α/α 6) που λάμβανε αυξητική ορμόνη δεν σημειώθηκε μεταβολή της BMD μετά από δύο έτη (z-score -4.50 vs -4.66), σε αντίθεση με την αύξηση της BMD που σημειώθηκε ένα έτος μετά την αγωγή με διφωσφονικά (z-score -4.66 vs -2.22). Στον ένα από τους ασθενείς (α/α 7) που λάμβανε αλενδρονάτη από το στόμα για τέσσερα έτη δεν σημειώθηκε αύξηση της BMD (z-score -3.22 vs -3.03), ενώ αυξήθηκε 12 μήνες μετά την έναρξη ζολεδρονικού οξέος (z-score -2.10). Στον ασθενή (α/α 8) που επίσης λάμβανε αλενδρονάτη από το στόμα για τέσσερα έτη, η BMD μειώθηκε (z-score -3.20 vs -4.12), ενώ 12 μήνες μετά την έναρξη ζολεδρονικού οξέος δεν μεταβλήθηκε (z-score -4.00).

Σχήμα 7. Μεταβολές του z-score οστικής πυκνότητας της οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης, των O₁-O₄ σπονδύλων στους ασθενείς της μελέτης πριν και 12 μήνες μετά την ενδοφλέβια χορήγηση διφωσφονικών.



3.5. Μεταβολές βιοχημικών παραμέτρων και δεικτών οστικού μεταβολισμού

Οι αρχικές μετρήσεις των βιοχημικών παραμέτρων και των δεικτών του οστικού μεταβολισμού των ασθενών της μελέτης παρουσιάζονται στον πίνακα 5.

Πίνακας 5. Αρχικές μετρήσεις βιοχημικών παραμέτρων και δεικτών οστικού μεταβολισμού των ασθενών της μελέτης.

Παράμετροι	N	Διάμεση τιμή	Εύρος τιμών	Φυσιολογικές τιμές
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	10	7.76	5.59 ως 12.54	Ανάλογα με ηλικία
CRP (mg/L)	10	2.08	0.27 ως 6.49	1.00 - 10.00
TKE (mm/h)	8	26.50	14.00 ως 70.00	0.00 - 10.00
IL1b (pg/ml)	9	7.60	4.10 ως 10.90	-
Ca (mg/dl)	10	9.80	8.80 ως 10.20	8.20 - 11.00
iCa (mg/dl)	9	4.96	4.62 ως 5.60	4.80 - 4.92
P (mg/dl)	10	5.05	4.30 ως 6.30	4.00 - 6.00
Cr (mg/dl)	10	0.60	0.40 ως 0.70	0.20 - 1.00
PTH (pg/ml)	8	25.19	16.65 ως 36.50	15.00 - 60.00
25-OH-D (ng/ml)	7	36.65	15.13 ως 55.10	19.00 - 57.60
Ολική ALP (U/L)	10	342.50	226.00 ως 430.00	60.00 - 240.00
bALP ($\mu\text{g/L}$)	7	76.00	51.00 ως 105.00	-
CTX (ng/ml)	9	0.27	0.07 ως 0.90	-
sRANKL (pmol/L)	9	0.05	0.00 ως 0.43	-
OPG (pmol/L)	9	4.80	4.50 ως 5.40	-
PYD (pmol/ml)	6	1394.50	610.00 ως 1968.00	-
PYD/uCr (pmol/ μmolCr)	6	248.18	67.78 ως 417.41	-
DPD (pmol/ml)	6	397.00	262.00 ως 485.00	-
DPD/uCr (pmol/ μmolCr)	6	62.86	46.96 ως 102.10	-
uCa (mg/24h/Kg BΣ)	7	2.00	1.30 ως 10.00	< 4.00
uP (mg/24h/Kg BΣ)	7	16.50	11.00 ως 31.00	7.00 - 20.00
BMD z-score	9	-4.12	-5.09 ως -3.03	-

WBC: λευκά αιμοσφαίρια, CRP: C αντιδρώσα πρωτεΐνη, TKE: ταχύτητα καθίζησης ερυθρών, IL-1b: ιντερλευκίνη-1b, Ca: ολικό ασβέστιο, iCa: ιονισμένο ασβέστιο, P: φωσφόρος, Cr: κρεατινίνη, PTH: παραθορμόνη, 25-OH-D: 25 υδροξυ βιταμίνη D, ολική ALP: ολική αλκαλική φωσφατάση, bALP: οστική αλκαλική φωσφατάση, CTX: καρβοξυτελικό τελοπεπτίδιο κολλαγόνου τύπου I, sRANKL: διαλυτός συνδέτης του υποδοχέα ενεργοποίησης του πυρηνικού παράγοντα κB, OPG: οστεοπροτεγερίνη, PYD: πυριδινολίνη, DPD: δεοξυπυριδινολίνη, uCr: κρεατινίνη ούρων, uCa: ασβέστιο ούρων, uP: φωσφόρος ούρων, BMD: οστική πυκνότητα, N: αριθμός ασθενών.

Μετά τον πρώτο κύκλο χορήγησης διφωσφονικών παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του αριθμού των WBC ($p = 0.038$), ενώ η CRP αυξήθηκε σημαντικά ($p = 0.025$). Η TKE και η IL-1b αυξήθηκαν, χωρίς την εμφάνιση στατιστικά σημαντικής διαφοράς από τις αρχικές μετρήσεις ($p = 0.248$ και $p = 0.690$, αντίστοιχα). Σε κάθε επόμενο κύκλο θεραπευτικού σχήματος δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά οι τέσσερις παράμετροι πριν και μετά τη χορήγηση των διφωσφονικών κατά τη διάρκεια της μελέτης. Οι μεταβολές των WBC, της CRP, της TKE και της IL-1b στον πρώτο κύκλο χορήγησης διφωσφονικών παρουσιάζονται στον πίνακα 6. Οι μεταβολές των WBC, της CRP και της IL-1b απεικονίζονται στα σχήματα 8, 9 και 10, αντίστοιχα.

Πίνακας 6. Μεταβολές των λευκών αιμοσφαιρίων, της ταχύτητα καθίζησης ερυθρών, της C αντιδρώσας πρωτεΐνης και της ιντερλευκίνης-1b των ασθενών της μελέτης πριν και μετά τον πρώτο κύκλο χορήγησης διφωσφονικών.

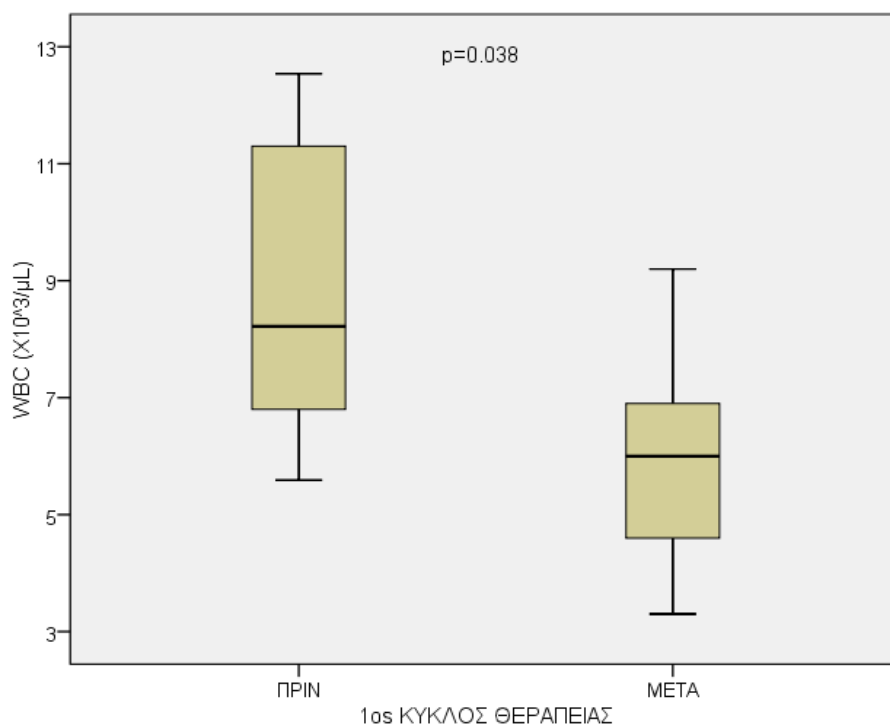
Παράμετροι	N	1 ^{ος} κύκλος χορήγησης διφωσφονικών
WBC ($\times 10^3/\mu\text{l}$)		
Πριν	10	7.76 (5.59 ως 12.54)
Μετά	9	6.00 (3.30 ως 9.20)
Τιμή p		0.038
CRP (mg/l)		
Πριν	10	2.08 (0.27 ως 6.49)
Μετά	8	10.89 (0.20 ως 34.30)
Τιμή p		0.025
TKE (mm/h)		
Πριν	8	26.50 (14.00 ως 70.00)
Μετά	6	37.50 (17.00 ως 82.00)
Τιμή p		0.248
IL1b (pg/ml)		
Πριν	9	7.60 (4.10 ως 10.90)
Μετά	8	8.40 (5.70 ως 14.40)
Τιμή p		0.690

Τα δεδομένα περιγράφονται ως διάμεση τιμή και εύρος των τιμών

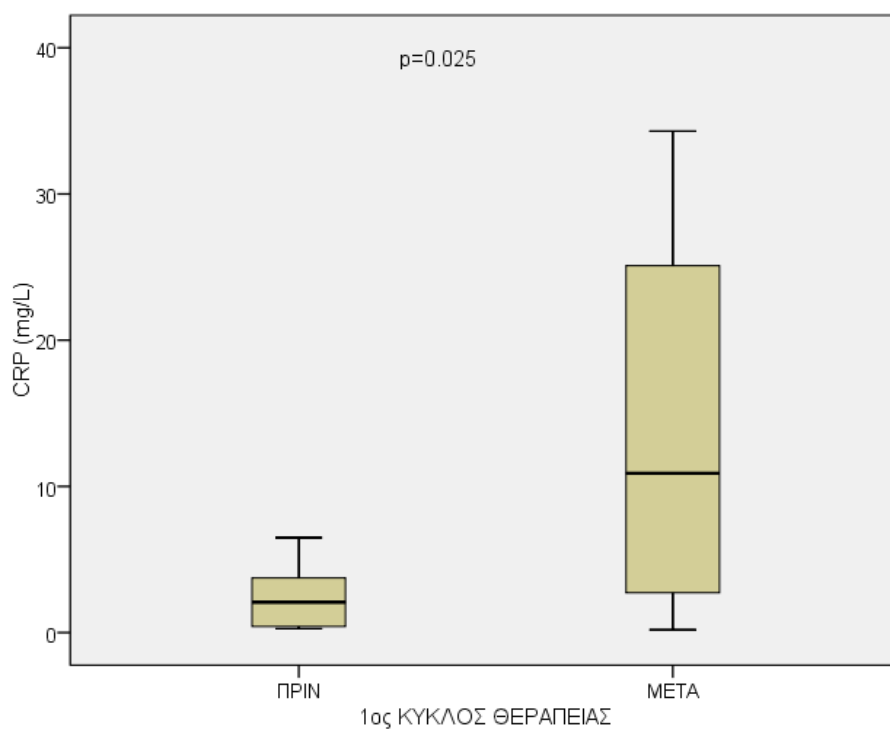
N: αριθμός ασθενών

$p < 0.05$

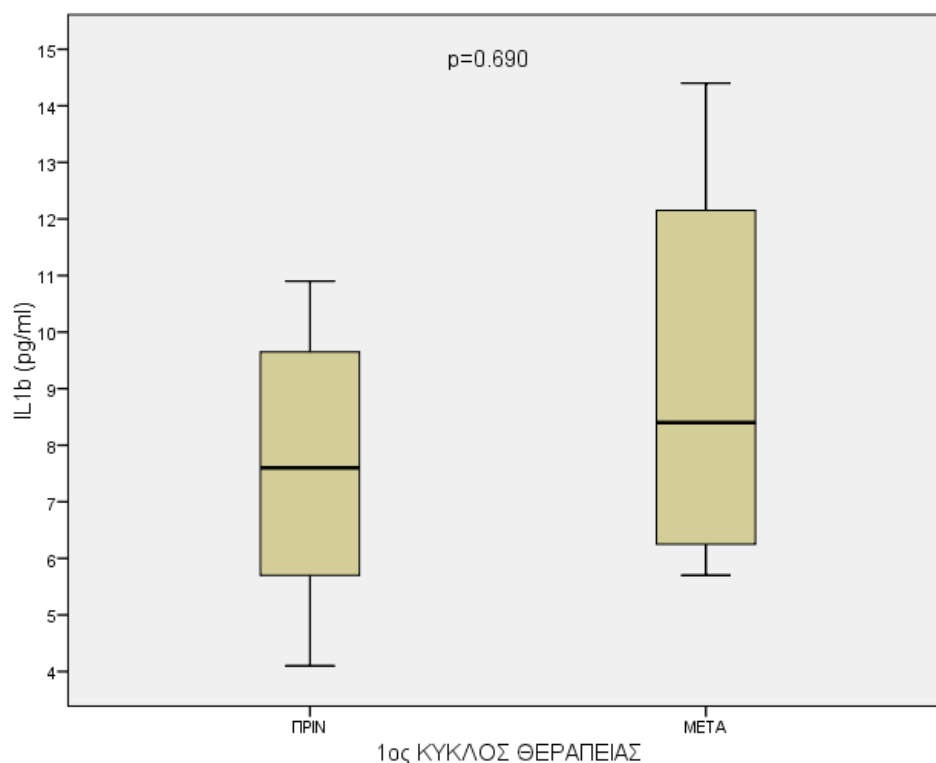
Σχήμα 8. Μεταβολές των λευκών αιμοσφαιρίων των ασθενών της μελέτης πριν και μετά τον πρώτο κύκλο χορήγησης διφωσφονικών.



Σχήμα 9. Μεταβολές της C αντιδρώσας πρωτεΐνης των ασθενών της μελέτης πριν και μετά τον πρώτο κύκλο χορήγησης διφωσφονικών.



Σχήμα 10. Μεταβολές της ιντερλευκίνης-1b των ασθενών της μελέτης πριν και μετά τον πρώτο κύκλο χορήγησης διφωσφονικών.



Πριν την έναρξη της ενδοφλέβιας χορήγησης διφωσφονικών όλοι οι ασθενείς, εκτός από δύο, είχαν φυσιολογικά επίπεδα Ca, iCa, P, PTH, 25-OH-D και Cr. Μία ασθενής, ηλικίας 9.92 ετών, είχε χαμηλή τιμή iCa (4.62 mg/dl) κι ένας ασθενής, ηλικίας 12.50 ετών, είχε χαμηλή τιμή 25-OH-D (15.13 ng/ml). Στον τελευταίο, ο οποίος αποχώρησε από τη μελέτη πριν την έναρξη της θεραπείας, συστήθηκε λήψη αγωγής με 1α-υδροξυχοληκαλσιφερόλη από το στόμα.

Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση διφωσφονικών στον πρώτο κύκλο θεραπείας, σε χρονικό διάστημα 48 ωρών, τα επίπεδα του Ca και του iCa μειώθηκαν σημαντικά ($p = 0.008$ και $p = 0.017$, αντίστοιχα). Τέσσερις ασθενείς παρουσίασαν μείωση του Ca κάτω από τα φυσιολογικά επίπεδα ($\text{Ca} < 8.2 \text{ mg/dl}$) και όλοι οι ασθενείς είχαν τιμές iCa κάτω από τα φυσιολογικά επίπεδα ($\text{iCa} < 4.8 \text{ mg/dl}$). Σημαντική μείωση σημειώθηκε και στα επίπεδα του P ($p = 0.008$) και επτά ασθενείς παρουσίασαν υποφωσφαταιμία ($\text{P} < 4.0 \text{ mg/dl}$). Τα επίπεδα της PTH αυξήθηκαν σημαντικά ($p = 0.018$), ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή στα επίπεδα της 25-OH-D ($p = 0.463$).

Παρόμοιες μεταβολές στα επίπεδα του Ca, του iCa, του P και της PTH παρατηρήθηκαν μετά από κάθε κύκλο χορήγησης διφωσφονικών κατά τη

διάρκεια της μελέτης. Όλες οι μεταβολές ήταν παροδικές και οι τιμές των παραμέτρων επανέρχονταν στα επίπεδα των τιμών των αρχικών μετρήσεων πριν από την έναρξη του επόμενου κύκλου θεραπευτικού σχήματος.

Δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή στα επίπεδα της Cr πριν και μετά τη χορήγηση διφωσφονικών σε κάθε κύκλο θεραπείας κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Οι μεταβολές του Ca, του iCa, του P, της PTH, της 25-OH-D και της Cr πριν και μετά από κάθε κύκλο χορήγησης διφωσφονικών, για τρεις κύκλους θεραπείας κατά τη διάρκεια της μελέτης, παρουσιάζονται στον πίνακα 7. Οι μεταβολές αυτές του Ca, του iCa, του P, της PTH και της 25-OH-D απεικονίζονται στα σχήματα 11, 12, 13, 14 και 15, αντίστοιχα.

Πίνακας 7. Επίπεδα του ολικού ασβεστίου, του ιονισμένου ασβεστίου, του φωσφόρου, της παραθορμόνης, της 25 υδροξυ βιταμίνης D και της κρεατινίνης πριν και μετά από κάθε κύκλο χορήγησης διφωσφονικών, για τρεις κύκλους θεραπείας.

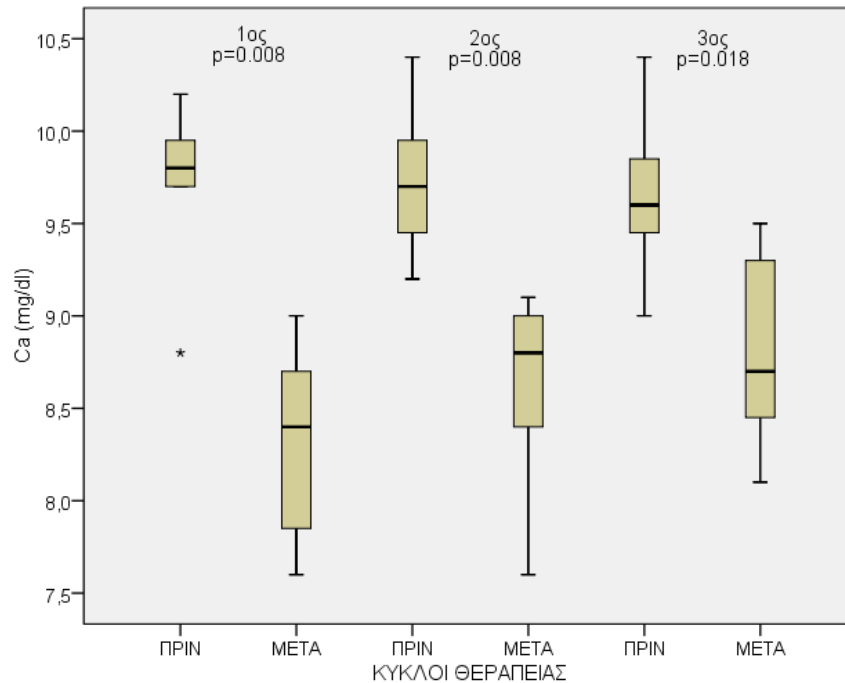
Παράμετροι	N	1 ^{ος} κύκλος χορήγησης διφωσφονικών	N	2 ^{ος} κύκλος χορήγησης διφωσφονικών	N	3 ^{ος} κύκλος χορήγησης διφωσφονικών
Ca (mg/dl)						
Πριν	10	9.80 (8.80 ως 10.20)	9	9.80 (9.20 ως 10.40)	9	9.60 (9.00 ως 10.90)
Μετά	9	8.40 (7.10 ως 9.10)	9	8.80 (7.60 ως 9.30)	7	8.70 (8.10 ως 9.50)
Τιμή p		0.008		0.008		0.018
iCa (mg/dl)						
Πριν	9	4.96 (4.62 ως 5.60)	8	5.00 (4.72 ως 5.16)	8	4.90 (4.84 ως 5.36)
Μετά	8	4.24 (2.70 ως 4.76)	8	4.46 (3.64 ως 4.80)	6	4.62 (4.20 ως 4.92)
Τιμή p		0.017		0.012		0.028
P (mg/dl)						
Πριν	10	5.05 (4.30 ως 6.30)	9	5.10 (4.30 ως 5.80)	9	4.60 (4.20 ως 5.80)
Μετά	9	2.90 (2.10 ως 4.70)	9	3.80 (3.10 ως 5.10)	7	3.50 (3.10 ως 4.80)
Τιμή p		0.008		0.008		0.017
PTH (pg/ml)						
Πριν	8	25.19 (16.65 ως 36.50)	9	27.61 (10.44 ως 52.00)	9	26.56 (16.49 ως 65.88)
Μετά	7	70.70 (60.83 ως 159.80)	9	97.83 (44.98 ως 143.00)	7	65.72 (40.00 ως 162.60)
Τιμή p		0.018		0.008		0.018
25-OH-D (ng/ml)						
Πριν	7	36.65 (15.13 ως 55.10)	8	41.45 (10.80 ως 88.80)	9	35.00 (14.40 ως 77.70)
Μετά	7	39.30 (22.60 ως 59.50)	8	47.24 (11.70 ως 71.60)	7	34.40 (15.00 ως 56.10)
Τιμή p		0.463		0.441		0.176
Cr (mg/dl)						
Πριν	10	0.60 (0.40 ως 0.70)	8	0.60 (0.50 ως 0.70)	9	0.60 (0.50 ως 0.60)
Μετά	9	0.50 (0.40 ως 0.70)	8	0.60 (0.50 ως 0.60)	8	0.60 (0.50 ως 0.60)
Τιμή p		0.064		0.180		0.564

Τα δεδομένα περιγράφονται ως διάμεση τιμή και εύρος των τιμών

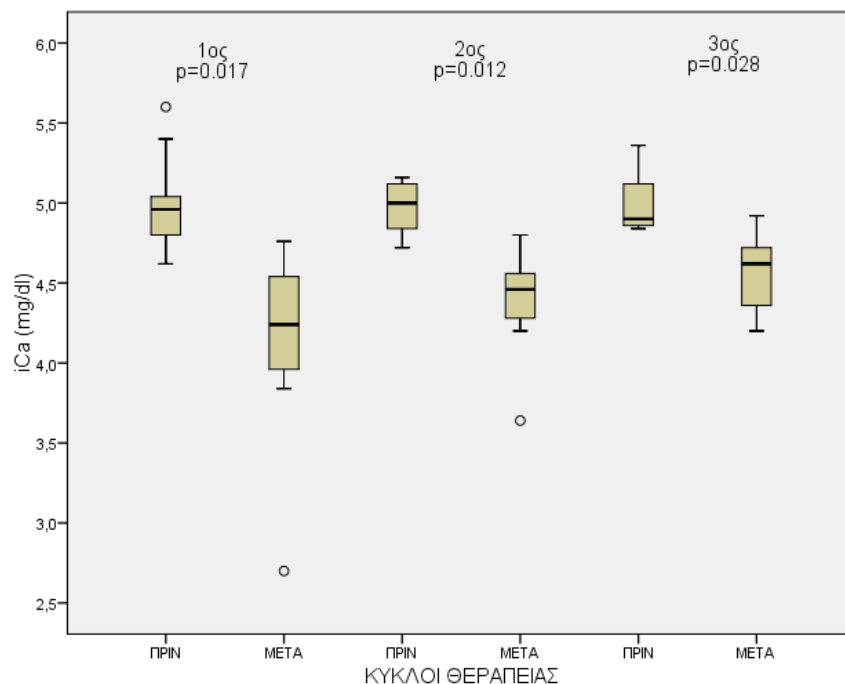
N: αριθμός ασθενών

p < 0.05

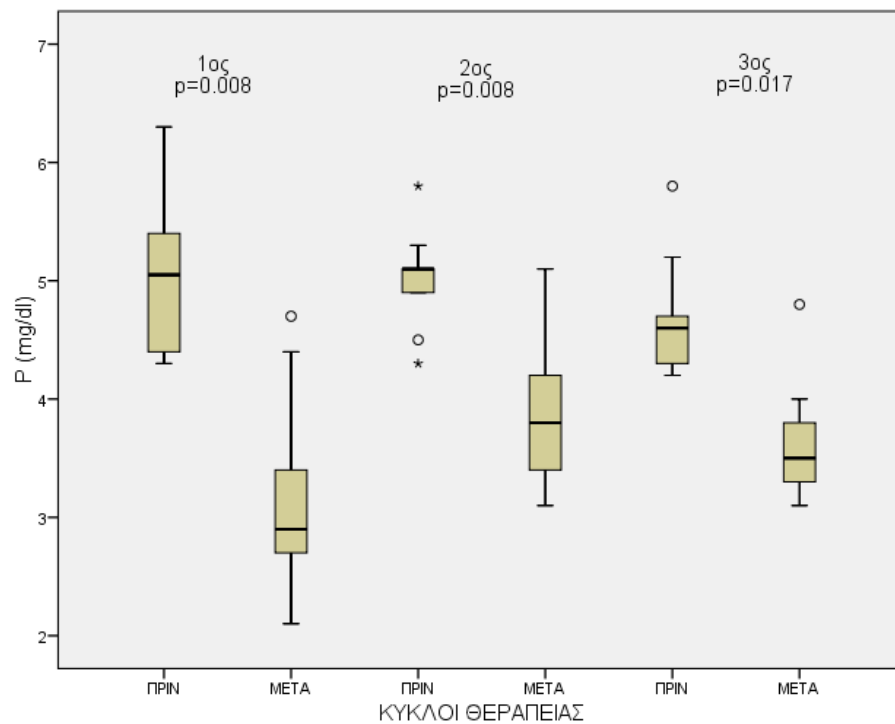
Σχήμα 11. Μεταβολές του ολικού ασβεστίου των ασθενών της μελέτης πριν και μετά από κάθε κύκλο χορήγησης διφωσφονικών, για τρεις κύκλους θεραπείας.



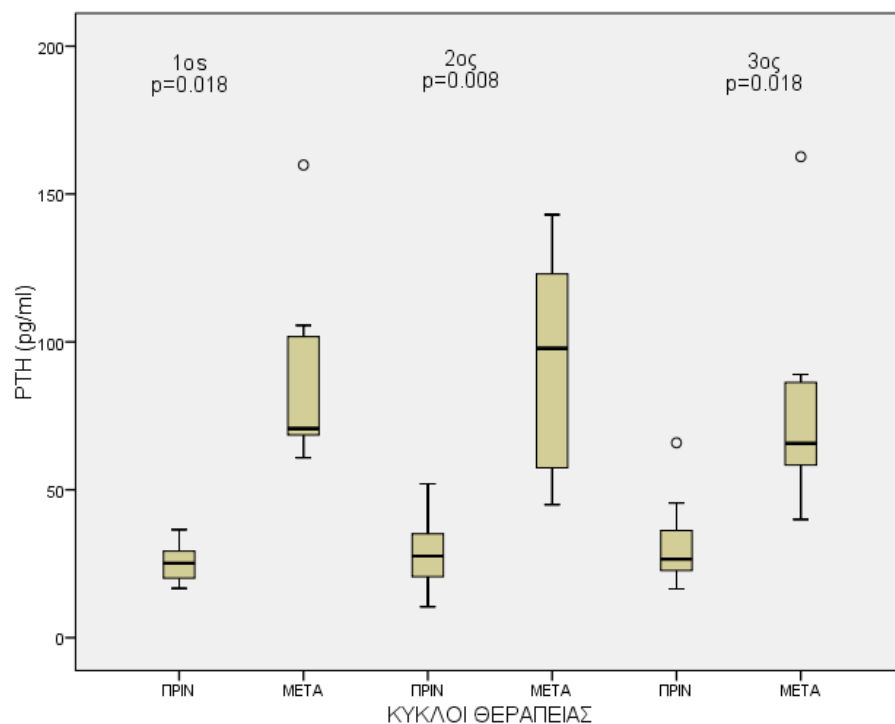
Σχήμα 12. Μεταβολές του ιονισμένου ασβεστίου των ασθενών της μελέτης πριν και μετά από κάθε κύκλο χορήγησης διφωσφονικών, για τρεις κύκλους θεραπείας.



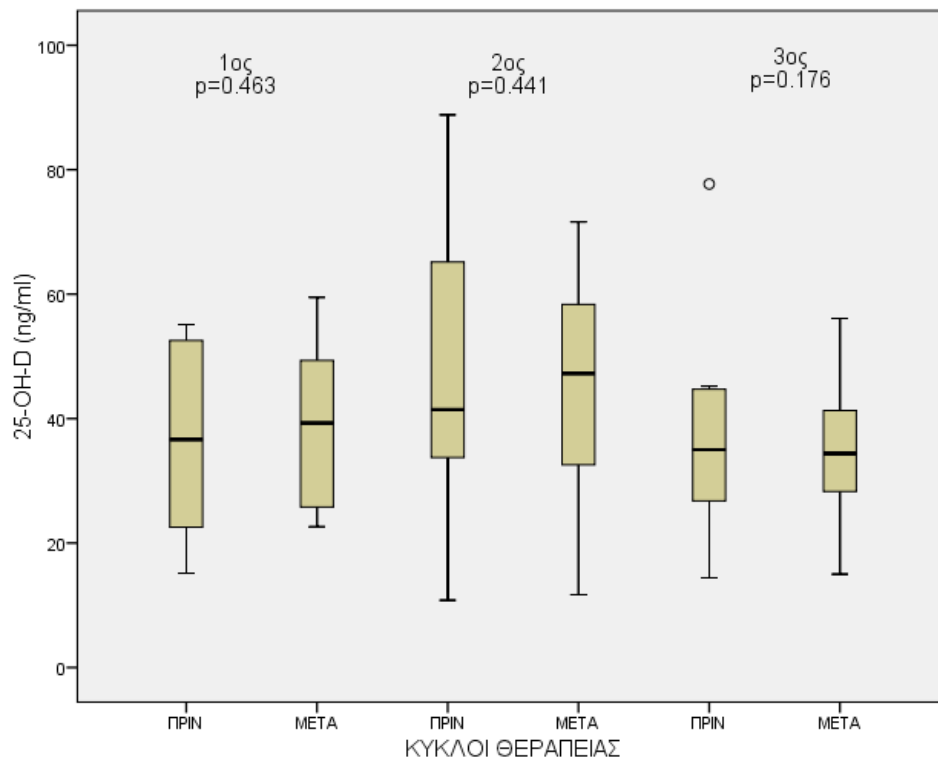
Σχήμα 13. Μεταβολές του φωσφόρου των ασθενών της μελέτης πριν και μετά από κάθε κύκλο χορήγησης διφωσφονικών, για τρεις κύκλους θεραπείας.



Σχήμα 14. Μεταβολές της παραθορμόνης των ασθενών της μελέτης πριν και μετά από κάθε κύκλο χορήγησης διφωσφονικών, για τρεις κύκλους θεραπείας.



Σχήμα 15. Μεταβολές της 25 υδροξυ βιταμίνης D των ασθενών της μελέτης πριν και μετά από κάθε κύκλο χορήγησης διφωσφονικών, για τρεις κύκλους θεραπείας.



Οι δείκτες οστικού μεταβολισμού στον ορό, δηλαδή η ολική ALP και το CTX, μειώθηκαν σημαντικά ($p = 0.017$ και $p = 0.050$, αντίστοιχα) μετά την ενδοφλέβια χορήγηση διφωσφονικών στον πρώτο κύκλο θεραπείας, ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή της bALP ($p = 0.753$).

Κατά τη διάρκεια της μελέτης, σε κάθε επόμενο κύκλο θεραπευτικού σχήματος, δεν σημειώθηκε σημαντική μεταβολή στα επίπεδα της ολικής ALP πριν και μετά τη χορήγηση των διφωσφονικών. Στους αντίστοιχους κύκλους θεραπείας, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των επιπέδων του CTX. Οι μεταβολές της ολικής ALP, της bALP και του CTX πριν και μετά από κάθε κύκλο χορήγησης διφωσφονικών, για τρεις κύκλους θεραπείας κατά τη διάρκεια της μελέτης, παρουσιάζονται στον πίνακα 8 και απεικονίζονται στα σχήματα 16, 17 και 18, αντίστοιχα.

Πίνακας 8. Επίπεδα της ολικής αλκαλικής φωσφατάσης, της οστικής αλκαλικής φωσφατάσης και του καρβοξυτελικού τελοπεπτιδίου κολλαγόνου τύπου I των ασθενών της μελέτης πριν και μετά από κάθε κύκλο χορήγησης διφωσφονικών, για τρεις κύκλους θεραπείας.

Παράμετροι	N	1 ^{ος} κύκλος χορήγησης διφωσφονικών	N	2 ^{ος} κύκλος χορήγησης διφωσφονικών	N	3 ^{ος} κύκλος χορήγησης διφωσφονικών
Ολική ALP (U/L)						
Πριν	10	342.50 (226.00 ως 430.00)	9	293.00 (159.00 ως 589.00)	7	272.00 (131.00 ως 536.00)
Μετά	9	277.00 (205.00 ως 386.00)	9	273.00 (142.00 ως 547.00)	5	269.00 (130.00 ως 501.00)
Τιμή p		0.017		0.066		0.225
bALP (μg/L)						
Πριν	7	76.00 (51.00 ως 105.00)	2	ΔΑ	2	ΔΑ
Μετά	6	86.50 (49.00 ως 125.00)	2	ΔΑ	2	ΔΑ
Τιμή p		0.753		ΔΑ		ΔΑ
CTX (ng/ml)						
Πριν	9	0.27 (0.07 ως 0.90)	8	0.45 (0.08 ως 1.02)	6	0.57 (0.11 ως 0.90)
Μετά	8	0.13 (0.06 ως 0.54)	7	0.23 (0.02 ως 0.37)	5	0.15 (0.09 ως 0.36)
Τιμή p		0.050		0.018		0.043

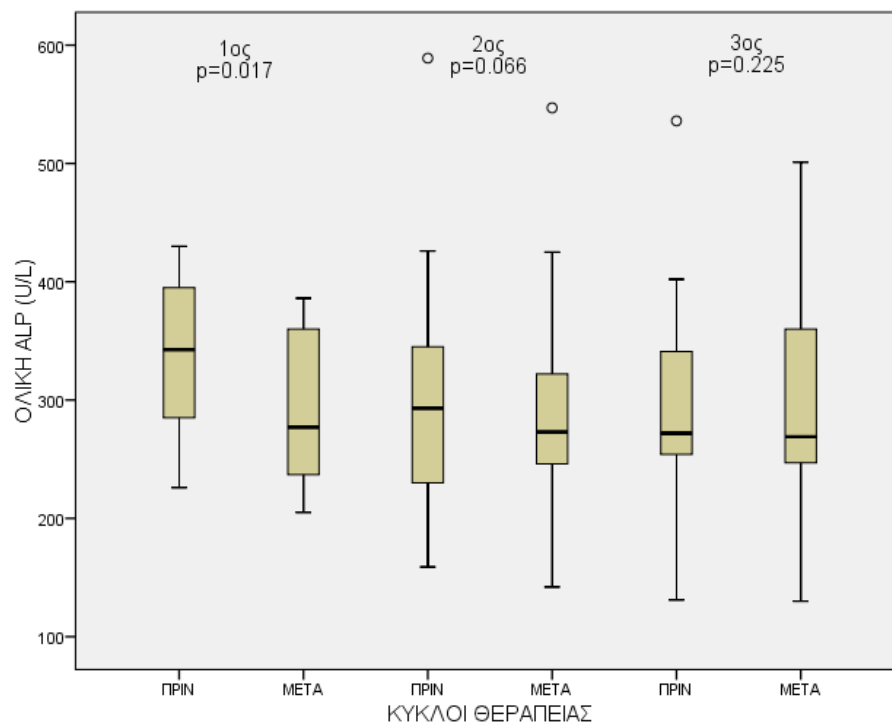
Τα δεδομένα περιγράφονται ως διάμεση τιμή και εύρος των τιμών

N: αριθμός ασθενών

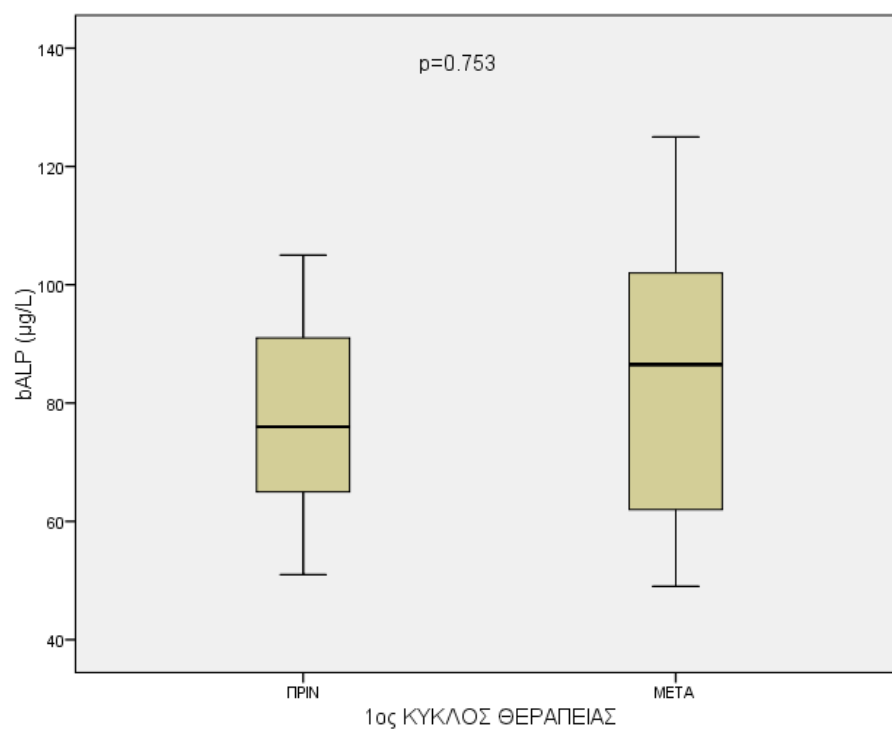
ΔΑ: δεν αξιολογήθηκαν · πολύ μικρό μέγεθος δείγματος

p < 0.05

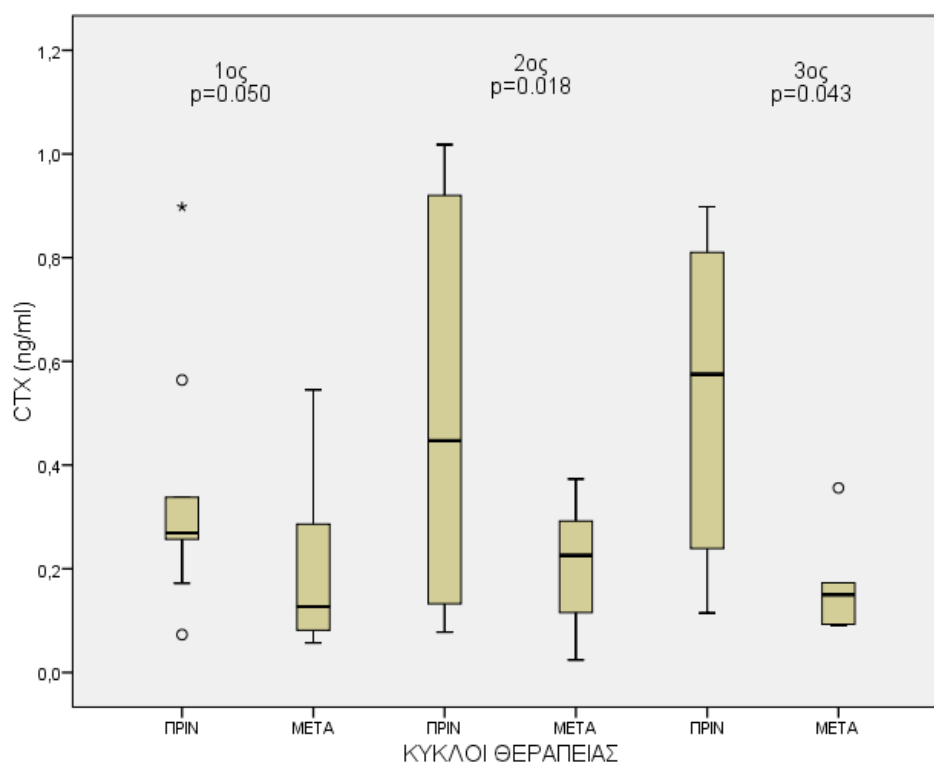
Σχήμα 16. Μεταβολές της ολικής αλκαλικής φωσφατάσης των ασθενών της μελέτης πριν και μετά από κάθε κύκλο χορήγησης διφωσφονικών, για τρεις κύκλους θεραπείας.



Σχήμα 17. Μεταβολές της οστικής αλκαλικής φωσφατάσης των ασθενών της μελέτης πριν και μετά τον πρώτο κύκλο χορήγησης διφωσφονικών.



Σχήμα 18. Μεταβολές του καρβοξυτελικού τελοπεπτιδίου κολλαγόνου τύπου I των ασθενών της μελέτης πριν και μετά από κάθε κύκλο χορήγησης διφωσφονικών, για τρεις κύκλους θεραπείας.



Οι δείκτες οστικής απορρόφησης στα ούρα, δηλαδή η PYD, η DPD και το uCa, μειώθηκαν μετά την ενδοφλέβια χορήγηση διφωσφονικών στον πρώτο κύκλο θεραπείας. Οι μεταβολές αυτές ήταν στατιστικά σημαντικές ($p = 0.028$ για την DPD και $p = 0.028$ για το uCa), εκτός για την PYD ($p = 0.173$). Αντίστοιχες ήταν και οι μεταβολές του λόγου της DPD/uCr ($p = 0.043$) και της PYD/uCr ($p = 0.138$).

Επιπλέον, ο uP αυξήθηκε σημαντικά ($p = 0.046$) μετά την ενδοφλέβια χορήγηση διφωσφονικών στον πρώτο κύκλο θεραπείας.

Κατά τη διάρκεια της μελέτης, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στα επίπεδα του uCa μετά τη χορήγηση των διφωσφονικών σε σχέση με τα επίπεδα του uCa πριν τη χορήγηση, σε κάθε κύκλο θεραπευτικού σχήματος.

Οι μεταβολές της PYD, της DPD, καθώς και των λόγων τους προς uCr, του uCa και του uP στον πρώτο κύκλο χορήγησης διφωσφονικών παρουσιάζονται στον πίνακα 9. Οι μεταβολές της PYD, του λόγου της PYD/uCr, της DPD, του λόγου της DPD/uCr και του uP στον πρώτο κύκλο χορήγησης διφωσφονικών απεικονίζονται στα σχήματα 19, 20, 21, 22 και 23, αντίστοιχα. Οι μεταβολές του uCa πριν και μετά από κάθε κύκλο χορήγησης

διφωσφονικών, για τρεις κύκλους θεραπείας κατά τη διάρκεια της μελέτης, απεικονίζονται στο σχήμα 24.

Πίνακας 9. Επίπεδα της πυριδινολίνης, του λόγου της πυριδινολίνης προς κρεατινίνη, της δεοξυπυριδινολίνης, του λόγου της δεοξυπυριδινολίνης προς κρεατινίνη, του ασβεστίου ούρων και του φωσφόρου ούρων των ασθενών της μελέτης πριν και μετά τον πρώτο κύκλο χορήγησης διφωσφονικών.

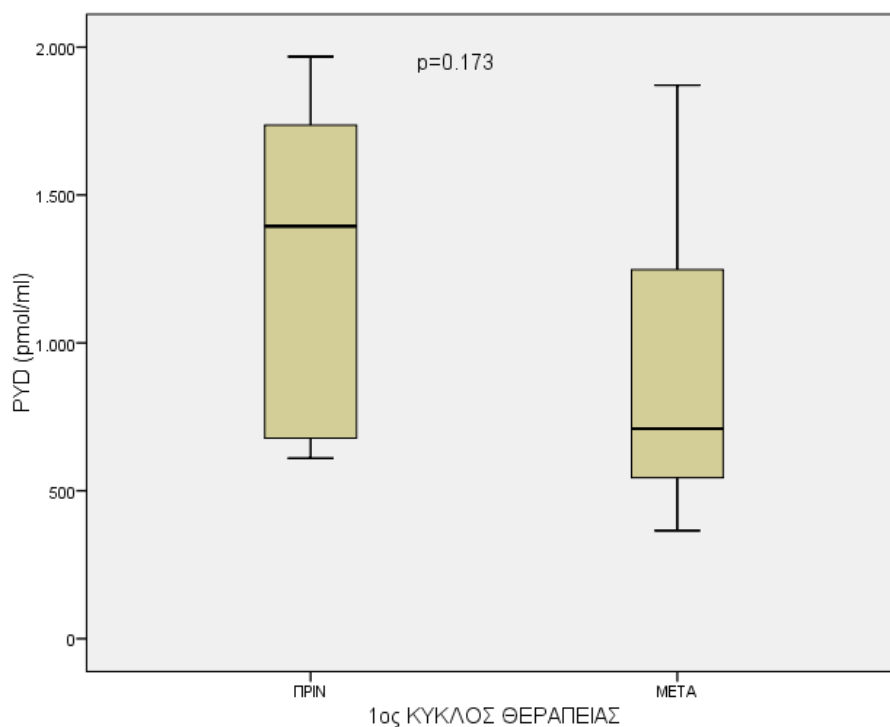
Παράμετροι	N	1 ^{ος} κύκλος χορήγησης διφωσφονικών	
PYD (pmol/ml)			
Πριν	6	1394.50 (610.00 ως 1968.00)	
Μετά	6	710.00 (365.00 ως 1871.00)	
Τιμή p		0.173	
PYD/uCr (pmol/μmolCr)			
Πριν	6	248.18 (67.78 ως 417.41)	
Μετά	5	163.03 (84.18 ως 306.42)	
Τιμή p		0.138	
DPD (pmol/ml)			
Πριν	6	397.00 (262.00 ως 485.00)	
Μετά	6	199.50 (118.00 ως 450.00)	
Τιμή p		0.028	
DPD/uCr (pmol/μmolCr)			
Πριν	6	62.86 (46.95 ως 102.10)	
Μετά	5	27.30 (24.40 ως 49.62)	
Τιμή p		0.043	
uCa (mg/24h/Kg ΒΣ)			
Πριν	7	2.00 (1.30 ως 10.00)	
Μετά	7	0.26 (0.04 ως 2.00)	
Τιμή p		0.028	
uP (mg/24h/Kg ΒΣ)			
Πριν	7	16.50 (11.00 ως 31.00)	
Μετά	7	23.00 (13.60 ως 128.00)	
Τιμή p		0.046	

Τα δεδομένα περιγράφονται ως διάμεση τιμή και εύρος των τιμών

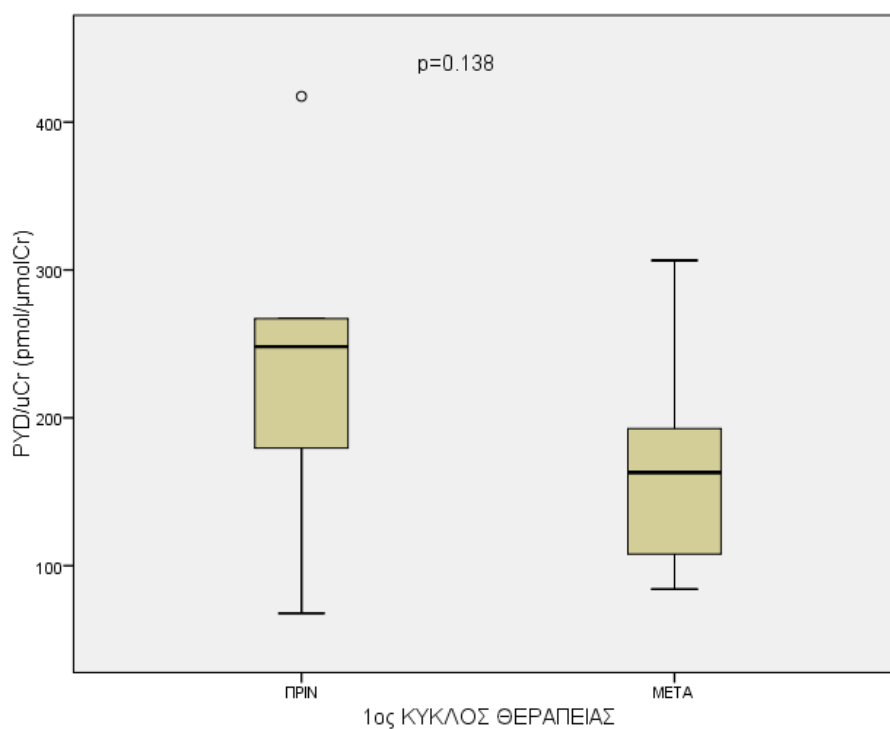
N: αριθμός ασθενών

p < 0.05

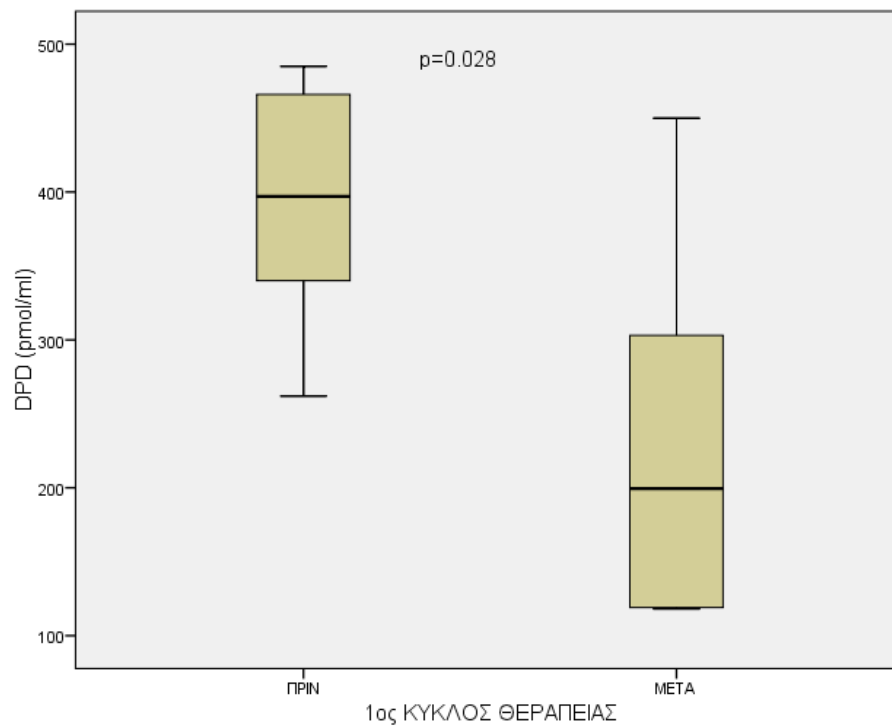
Σχήμα 19. Μεταβολές της πυριδινολίνης των ασθενών της μελέτης πριν και μετά τον πρώτο κύκλο χορήγησης διφωσφονικών.



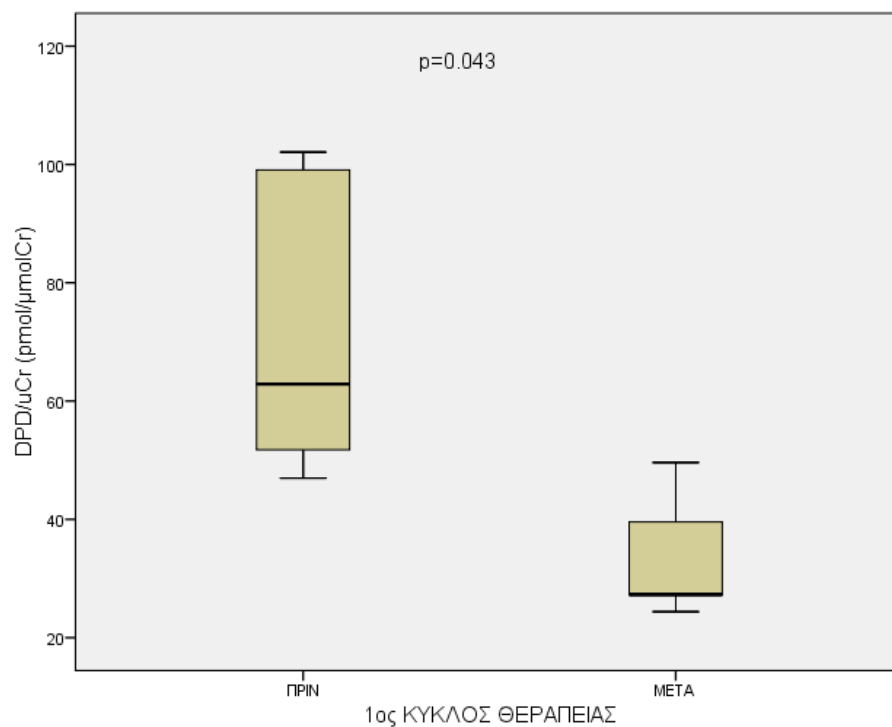
Σχήμα 20. Μεταβολές του λόγου της πυριδινολίνης προς κρεατινίνη των ασθενών της μελέτης πριν και μετά τον πρώτο κύκλο χορήγησης διφωσφονικών.



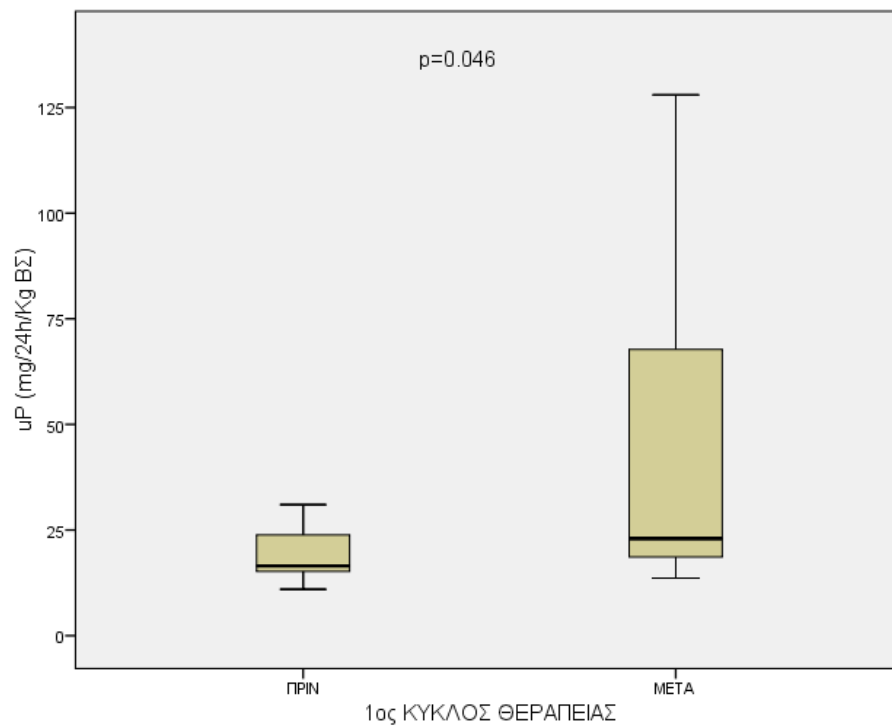
Σχήμα 21. Μεταβολές της δεοξυπυριδινολίνης των ασθενών της μελέτης πριν και μετά τον πρώτο κύκλο χορήγησης διφωσφονικών.



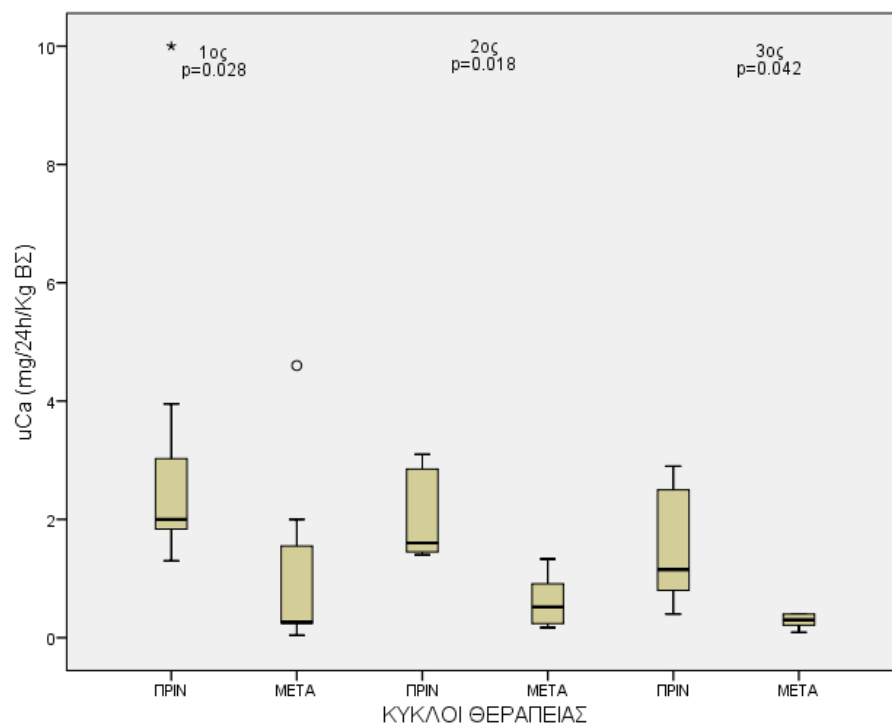
Σχήμα 22. Μεταβολές του λόγου της δεοξυπυριδινολίνης προς κρεατινίνη των ασθενών της μελέτης πριν και μετά τον πρώτο κύκλο χορήγησης διφωσφονικών.



Σχήμα 23. Μεταβολές του φωσφόρου ούρων των ασθενών της μελέτης πριν και μετά τον πρώτο κύκλο χορήγησης διφωσφονικών.



Σχήμα 24. Μεταβολές του ασβεστίου ούρων των ασθενών της μελέτης πριν και μετά από κάθε κύκλο χορήγησης διφωσφονικών, για τρεις κύκλους θεραπείας.



Δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή στα επίπεδα του sRANKL ($p = 0.989$) και της OPG ($p = 0.205$) μετά την ενδοφλέβια χορήγηση διφωσφονικών στον πρώτο κύκλο θεραπείας. Τα επίπεδα του sRANKL ήταν μη ανιχνεύσιμα (sRANKL: 0.001 pmol/L) σε τέσσερις από τους εννέα ασθενείς και σε πέντε από τους οκτώ ασθενείς της μελέτης πριν και μετά την ενδοφλέβια χορήγηση διφωσφονικών στον πρώτο κύκλο θεραπείας, αντίστοιχα. Οι μεταβολές του sRANKL και της OPG στον πρώτο κύκλο χορήγησης διφωσφονικών παρουσιάζονται στον πίνακα 10 και απεικονίζονται στα σχήματα 25 και 26, αντίστοιχα.

Πίνακας 10. Επίπεδα του διαλυτού συνδέτη του υποδοχέα ενεργοποίησης του πυρηνικού παράγοντα κΒ και της οστεοπροτεγερίνης των ασθενών της μελέτης πριν και μετά τον πρώτο κύκλο χορήγησης διφωσφονικών.

Παράμετροι	N	1 ^{ος} κύκλος χορήγησης διφωσφονικών
sRANKL (pmol/L)		
Πριν	9	0.047 (0.001 ως 0.427)
Μετά	8	0.001 (0.001 ως 0.389)
Τιμή p		0.989
OPG (pmol/L)		
Πριν	9	4.80 (4.50 ως 5.40)
Μετά	8	5.25 (4.30 ως 7.90)
Τιμή p		0.205

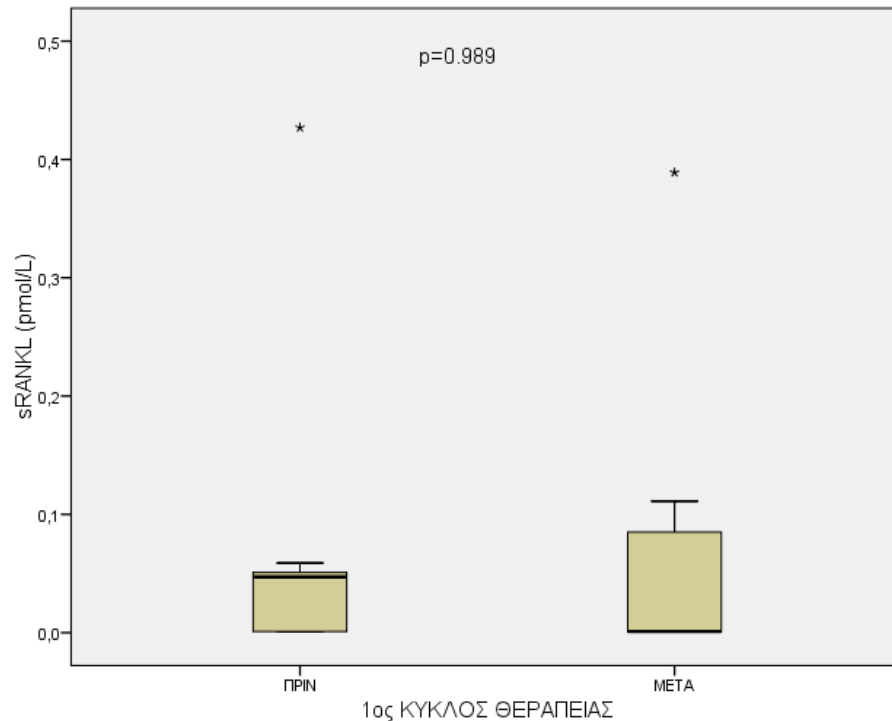
Τα δεδομένα περιγράφονται ως διάμεση τιμή και εύρος των τιμών

N: αριθμός ασθενών

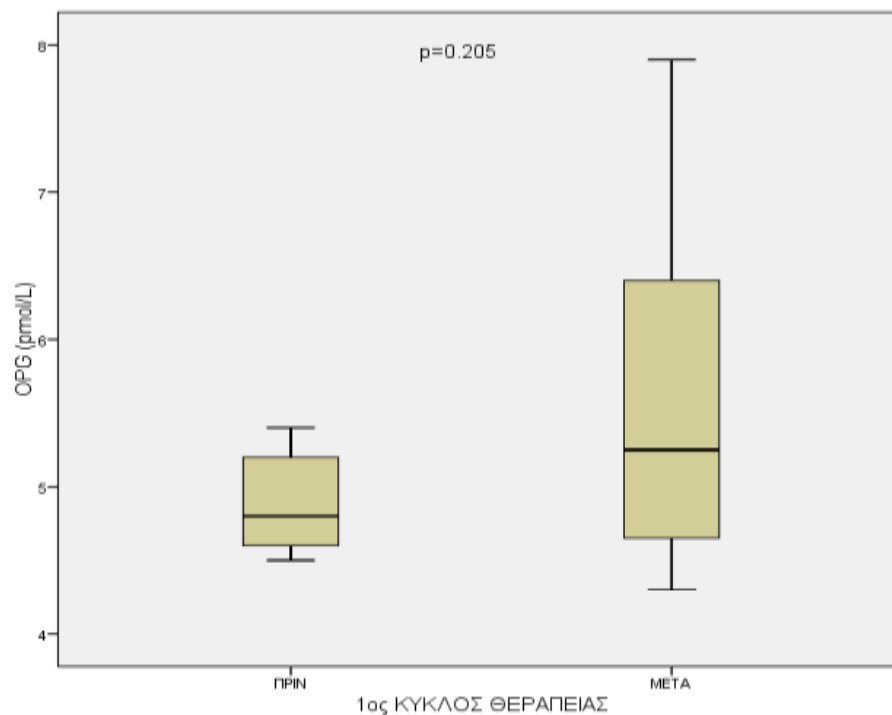
$p < 0.05$

Επίπεδα sRANKL: 0.001 pmol/L, μη ανιχνεύσιμα

Σχήμα 25. Μεταβολές του διαλυτού συνδέτη του υποδοχέα ενεργοποίησης του πυρηνικού παράγοντα κΒ των ασθενών της μελέτης πριν και μετά τον πρώτο κύκλο χορήγησης διφωσφονικών.



Σχήμα 26. Μεταβολές της οστεοπροτεγερίνης των ασθενών της μελέτης πριν και μετά τον πρώτο κύκλο χορήγησης διφωσφονικών.



3.6. Συσχετίσεις

Στην έναρξη της μελέτης οι βιοχημικοί δείκτες, δηλαδή το Ca, το iCa, ο P, η PTH και η 25-OH-D και οι δείκτες οστικού σχηματισμού, δηλαδή η ολική ALP, η bALP και οστικής απορρόφησης, δηλαδή το CTX, η PYD, η DPD και το uCa, καθώς και ο uP συσχετίστηκαν με το z-score BMD των ασθενών (πίνακας 11).

Επίσης, έγινε συσχέτιση των επιπέδων του sRANKL και της OPG πριν την ενδοφλέβια χορήγηση διφωσφονικών, τόσο με το z-score BMD, όσο και με τους βιοχημικούς δείκτες και τους δείκτες οστικού μεταβολισμού (πίνακας 11).

Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ βιοχημικών δεικτών, δεικτών οστικού μεταβολισμού ή του sRANKL και της OPG με το z-score BMD.

Πριν την ενδοφλέβια χορήγηση διφωσφονικών παρατηρήθηκε σημαντική αρνητική συσχέτιση της OPG με το uCa ($r = -0.782$, $p = 0.038$). Ο sRANKL εμφάνιζε σημαντική αρνητική συσχέτιση με την 25-OH-D ($r = -0.880$, $p = 0.021$). Τόσο ο sRANKL, όσο και η OPG δεν συσχετίζονταν με το Ca, το iCa, την PTH, την ολική ALP, την bALP, το CTX και την PYD.

Πριν την ενδοφλέβια χορήγηση διφωσφονικών η ολική ALP εμφάνιζε σημαντική θετική συσχέτιση με το iCa ($r = 0.702$, $p = 0.035$). Η DPD εμφάνιζε σημαντική θετική συσχέτιση με το uCa ($r = 0.829$, $p = 0.042$).

Επίσης, έγιναν συσχετίσεις της διαφοράς των στατιστικά σημαντικών μεταβολών πριν και μετά τον πρώτο κύκλο χορήγησης διφωσφονικών των βιοχημικών δεικτών, δηλαδή του Ca, του P και της PTH και των δεικτών του οστικού μεταβολισμού, δηλαδή της ολικής ALP, του CTX, της DPD, του λόγου της DPD/uCr, του uCa, καθώς και του uP των ασθενών της μελέτης (πίνακας 12).

Παρατηρήθηκε σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ της διαφοράς των μεταβολών της PTH και της διαφοράς των μεταβολών του Ca ($r = -0.857$, $p = 0.014$).

Πίνακας 11. Συσχετίσεις του ολικού ασβεστίου, του ιονισμένου ασβεστίου, του φωσφόρου, της παραθορμόνης, της 25 υδροξυ βιταμίνης D, της ολικής αλκαλικής φωσφατάσης, της οστικής αλκαλικής φωσφατάσης, του καρβοξυτελικού τελοπεπτιδίου κολλαγόνου τύπου I, της πυριδινολίνης, της δεοξυπυριδινολίνης, του ασβεστίου ούρων, του φωσφόρου ούρων, του διαλυτού συνδέτη του υποδοχέα ενεργοποίησης του πυρηνικού παράγοντα κΒ, της οστεοπροτεγερίνης και του z-score οστικής πυκνότητας O₁-O₄ σπονδύλων των ασθενών της μελέτης πριν την ενδοφλέβια χορήγηση διφωσφονικών.

		Ca	iCa	P	PTH	25-OH-D	Ολική ALP	bALP	CTX	PYD	DPD	uCa	uP	sRANKL	OPG	BMD z-score
Ca	r	1														
	p															
iCa	r	0.350	1													
	p	0.356														
P	r	0.376	0.368	1												
	p	0.285	0.330													
PTH	r	0.012	-0.595	-0.265	1											
	p	0.977	0.159	0.526												
25-OH-D	r	0.055	0.609	-0.109	-0.500	1										
	p	0.908	0.200	0.816	0.253											
Ολική ALP	r	0.110	0.702	-0.272	-0.071	0.321	1									
	p	0.761	0.035	0.448	0.867	0.482										
bALP	r	0.595	0.500	0.418	-0.300	0.800	0.643	1								
	p	0.159	0.253	0.350	0.624	0.200	0.119									
CTX	r	-0.050	-0.360	-0.477	0.750	-0.429	-0.368	-0.500	1							
	p	0.897	0.342	0.194	0.052	0.397	0.330	0.253								
PYD	r	0.177	0.086	-0.353	-1.000	0.200	0.029	-0.100	-0.429	1						
	p	0.738	0.872	0.492		0.800	0.957	0.873	0.397							
DPD	r	0.177	-0.486	0.265	0.200	-1.000	-0.771	-0.100	0.314	0.429	1					
	p	0.738	0.329	0.612	0.800		0.072	0.873	0.544	0.397						
uCa	r	-0.055	-0.536	0.164	0.500	-0.500	-0.393	0.371	0.143	0.257	0.829	1				
	p	0.908	0.215	0.726	0.391	0.391	0.383	0.468	0.760	0.623	0.042					
uP	r	0.109	-0.179	-0.709	0	0	0.536	0.200	-0.286	0.314	-0.314	0	1			
	p	0.816	0.702	0.074	1	1	0.215	0.704	0.535	0.544	0.544	1				

(Συνέχεια)

		Ca	iCa	P	PTH	25-OH-D	Ολική ALP	bALP	CTX	PYD	DPD	uCa	uP	sRANKL	OPG	BMD z-score
sRANKL	r	0.377	0.035	-0.022	0.236	-0.880	0.424	0.037	-0.157	0.319	0.203	-0.072	0.523	1		
	p	0.317	0.929	0.955	0.610	0.021	0.256	0.937	0.687	0.538	0.700	0.878	0.229			
OPG	r	0.060	0.477	-0.381	-0.239	-0.265	0.400	-0.382	0.254	0.058	-0.638	-0.782	0.036	0.248	1	
	p	0.878	0.195	0.312	0.606	0.612	0.286	0.398	0.509	0.913	0.173	0.038	0.938	0.520		
BMD z-score	r	-0.072	0.055	0.024	-0.455	0.058	-0.249	0.180	0.134	0.588	0.543	0.500	-0.250	-0.478	-0.120	1
	p	0.854	0.889	0.896	0.305	0.913	0.518	0.699	0.730	0.208	0.266	0.253	0.589	0.193	0.759	

Πίνακας 12. Συσχετίσεις της διαφοράς των μεταβολών πριν και μετά τον πρώτο κύκλο χορήγησης διφωσφονικών του ολικού ασβεστίου, του φωσφόρου, της παραθορμόνης, της ολικής αλκαλικής φωσφατάσης, του καρβοξυτελικού τελοπεπτιδίου κολλαγόνου τύπου I, της δεοξυπυριδινολίνης, του λόγου της δεοξυπυριδινολίνης προς κρεατινίνη, του ασβεστίου ούρων και του φωσφόρου ούρων των ασθενών της μελέτης.

		Ca	P	PTH	Ολική ALP	CTX	DPD	DPD/uCr	uCa	uP
Ca	r	1								
	p									
P	r	0.467	1							
	p	0.205								
PTH	r	-0.857	-0.107	1						
	p	0.014	0.819							
Ολική ALP	r	-0.117	0.433	0.643	1					
	p	0.765	0.244	0.119						
CTX	r	0.095	-0.024	0.086	0.452	1				
	p	0.823	0.955	0.872	0.260					
DPD	r	-0.371	-0.600	0.400	-0.371	0.143	1			
	p	0.468	0.208	0.600	0.468	0.787				
DPD/uCr	r	0.300	-0.800	-1.000	-0.800	0.200	0.600	1		
	p	0.624	0.104		0.104	0.747	0.285			
uCa	r	-0.143	-0.257	-0.200	-0.371	0.600	0.086	-0.200	1	
	p	0.787	0.623	0.800	0.468	0.208	0.872	0.747		
uP	r	0.143	-0.600	-0.800	-0.657	0.314	-0.200	0.700	0.029	1
	p	0.787	0.208	0.200	0.156	0.544	0.704	0.188	0.957	

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη εκτιμήθηκαν σε παιδιά με ΑΟ οι κλινικές μεταβολές, οι μεταβολές της BMD, των δεικτών του οστικού μεταβολισμού και των επιπέδων του sRANKL και της OPG, μετά από χορήγηση διφωσφονικών, με στόχο να αξιολογηθεί η ανταπόκριση στη θεραπεία.

Οι ασθενείς της μελέτης 12 μήνες μετά την ενδοφλέβια χορήγηση διφωσφονικών παρουσίασαν σημαντική αύξηση του z-score BMD των O_1-O_2 κατά 45.1%. Η στατιστικά σημαντική αύξηση της BMD σε παιδιά με ΑΟ μετά τη χορήγηση διφωσφονικών τόσο από το στόμα, όσο και ενδοφλέβια αναφέρθηκε και σε άλλες μελέτες (154,292,295,300,431,439). Στη μελέτη των Glorieux και συν. (300) και των Falk και συν. (560) σε παιδιά με ΑΟ 12 μήνες μετά τη χορήγηση παμιδρονάτης παρατηρήθηκε αύξηση του z-score BMD κατά 18.9% και 17.6%, αντίστοιχα. Οι Plotkin και συν. (154) διαπίστωσαν σε παιδιά με ΑΟ ηλικίας μικρότερης των τριών ετών που έλαβαν παμιδρονάτη για ένα έτος θεαματική αύξηση του z-score BMD (53.8%), η οποία ήταν μεγαλύτερη από την αύξηση του z-score BMD που αναμένεται σε υγιή παιδιά (304). Αντίθετα, στη μελέτη αυτή τα παιδιά με ΑΟ που δεν έλαβαν θεραπεία το z-score BMD μειώθηκε. Οι παρατηρήσεις αυτές υποστηρίζουν ότι οι μεταβολές της BMD αντικατοπτρίζουν την επίδραση του φαρμάκου.

Στην πρόσφατη μελέτη των Barros και συν. (544) τα παιδιά με ΑΟ που έλαβαν θεραπεία με ζολεδρονικό οξύ είχαν μεγαλύτερη αύξηση του z-score BMD (52.1%) συγκριτικά με τα παιδιά με ΑΟ που έλαβαν παμιδρονάτη (28.3%). Επίσης, στη μελέτη των Vuorimies και συν. (543) σε παιδιά με ΑΟ στα οποία χορηγήθηκε ζολεδρονικό οξύ παρατηρήθηκε αύξηση του z-score BMD κατά 50%. Στην παρούσα μελέτη, χορηγήθηκε ζολεδρονικό οξύ σε έξι από τους εννέα ασθενείς. Λόγω του μικρού αριθμού ασθενών της μελέτης, δεν ήταν εφικτή η σύγκριση της αποτελεσματικότητας των δύο διφωσφονικών.

Επίσης, στους ασθενείς της μελέτης μας βελτιώθηκε το σχήμα και το ύψος των σωμάτων των σπονδύλων. Η παρατήρηση αυτή είναι παρόμοια με προηγούμενες μελέτες (154,157,158,300,307,436,437,543). Στη μελέτη των Rauch και συν. (307) αναφέρεται ότι η αύξηση του ύψους των σπονδυλικών σωμάτων εξηγεί μερικώς την αύξηση της BMD. Ωστόσο, η ανταπόκριση στη θεραπεία με παμιδρονάτη σε παιδιά με ΑΟ εξηγείται από τα ιστομορφομετρικά ευρήματα της βιοψίας της λαγόνιας ακρολοφίας. Έτσι, διαπιστώθηκε αύξηση του πάχους του φλοιού και αύξηση του όγκου του σπογγώδους οστού (307).

Αυτά τα ευρήματα δεν παρατηρήθηκαν σε ενήλικες μετά από θεραπεία με διφωσφονικά (561-563). Η χορήγηση διφωσφονικών σε ενήλικες με οστεοπόρωση αυξάνει την BMD, λόγω αύξησης της επιμετάλλωσης (564). Στη μελέτη των Rauch και συν. (307) σε παιδιά με ΑΟ τύπου I, III και IV που έλαβαν παμιδρονάτη δεν παρατηρήθηκε έλλειμμα στην επιμετάλλωση, η οποία ίσως να συμβάλλει στην αύξηση της BMD.

Στην παρούσα μελέτη, παράλληλα με τις απεικονιστικές αλλαγές, οι ασθενείς, εκτός από έναν, δεν εμφάνισαν νέα κατάγματα μετά την έναρξη της ενδοφλέβιας αγωγής με διφωσφονικά, παρόλο που υπήρξε αύξηση της φυσικής τους δραστηριότητας. Επιπλέον, τα παιδιά της μελέτης ή οι γονείς τους ανέφεραν μείωση της εφίδρωσης και του χρόνιου άλγους και βελτίωση της διάθεσης τους, ενδεικτικό μείωσης μικρορωγμών. Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με άλλες μελέτες (292,294,300,438,440,544).

Τα επίπεδα του Ca εμφάνισαν σημαντική μείωση κατά 14.3% ($p = 0.008$) και 10.2% ($p = 0.011$) μετά την ενδοφλέβια χορήγηση διφωσφονικών στον πρώτο και στο δεύτερο κύκλο θεραπείας, αντίστοιχα, από τα επίπεδα των αρχικών μετρήσεων πριν την έναρξη. Στον τρίτο κύκλο θεραπείας τα επίπεδα του Ca μειώθηκαν κατά 11.2% από την έναρξη, διαφορά που προσέγγιζε στατιστική σημαντικότητα ($p = 0.051$). Στους αντίστοιχους κύκλους θεραπείας, παρατηρήθηκε ανάλογη ποσοτικά σημαντική μείωση των επιπέδων του iCa κατά 14.5% ($p = 0.017$), 10% ($p = 0.012$) και 6.8% ($p = 0.026$).

Η μείωση των επιπέδων του Ca πιθανόν αντανακλά τη μειωμένη κινητοποίηση του Ca από τα οστά στην κυκλοφορία. Η υποσβεσταιμία δεν συνοδεύτηκε από κλινικές εκδηλώσεις στους ασθενείς της παρούσας μελέτης. Σημειώνεται ότι η πρόσληψη ασβεστίου διατηρήθηκε επαρκώς σύμφωνα με τη συνιστώμενη ημερήσια δόση σε όλη τη διάρκεια της μελέτης. Τα δεδομένα μας δείχνουν ότι η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου και η στενή κλινική παρακολούθηση είναι σημαντικές, ιδιαίτερα στον πρώτο κύκλο θεραπείας, όπου παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μείωση Ca συγκριτικά με τους επόμενους δύο κύκλους.

Η μείωση των επιπέδων του Ca συνοδεύτηκε από σημαντική αύξηση των επιπέδων της PTH και σημαντική μείωση των επιπέδων του uCa, ενώ δεν σημειώθηκε σημαντική μεταβολή στα επίπεδα της 25-OH-D. Τα επίπεδα της PTH παρουσίασαν αύξηση κατά 180.7% ($p = 0.018$), 288.4% ($p = 0.018$) και 160.9% ($p = 0.043$) και τα επίπεδα του uCa εμφάνισαν μείωση κατά 87% ($p = 0.028$), 74% ($p = 0.028$) και 85% ($p = 0.043$) μετά την ενδοφλέβια χορήγηση διφωσφονικών στον πρώτο, στο δεύτερο και στον τρίτο

κύκλο θεραπείας, αντίστοιχα, από τα επίπεδα των αρχικών μετρήσεων πριν την έναρξη. Η πιθανή επίδραση της διαλείπουσας αύξησης της PTH στην ανταπόκριση στη θεραπεία μένει να διευκρινιστεί. Πρόσφατη μελέτη για τη δράση της τεριπαρατίδης σε ενήλικες με ΑΟ ανέδειξε αύξηση της BMD σε ασθενείς με ήπια μορφή ΑΟ (456).

Η αύξηση των επιπέδων της PTH συνοδεύτηκε από σημαντική μείωση των επιπέδων του P κατά 42.6% ($p = 0.008$), 24.7% ($p = 0.008$) και 30.7% ($p = 0.018$) στους αντίστοιχους κύκλους θεραπείας από τα επίπεδα των αρχικών μετρήσεων πριν την έναρξη. Το αποτέλεσμα αυτό πιθανόν αντανακλά τη μειωμένη απελευθέρωση του P από τα οστά και τη ρυθμιστική δράση της PTH στην επαναρρόφηση του P.

Ανάλογα αποτελέσματα με τις μεταβολές των παραπάνω παραμέτρων αναφέρονται σε ελάχιστες μελέτες με χορήγηση παμιδρονάτης (154,300,441,533-535) ή ζολεδρονικού οξέος (543,544) σε παιδιά με ΑΟ.

Τα επίπεδα της ολικής ALP εμφάνισαν μείωση κατά 19.1% ($p = 0.017$), 20.3% ($p = 0.260$) και 21.5% ($p = 0.500$), καθώς και τα επίπεδα του CTX κατά 51.8% ($p = 0.050$), 14.8% ($p = 0.091$) και 44.2% ($p = 0.500$) μετά την ενδοφλέβια χορήγηση διφωσφονικών στον πρώτο, στο δεύτερο και στον τρίτο κύκλο θεραπείας, αντίστοιχα, από τα επίπεδα των αρχικών μετρήσεων πριν την έναρξη. Η μείωση των επιπέδων της ολικής ALP και του CTX ήταν στατιστικά σημαντική στην πρώτη έγχυση.

Τα επίπεδα της PYD μειώθηκαν κατά 49% ($p = 0.173$), του λόγου της PYD/uCr κατά 34.3% ($p = 0.138$), της DPD κατά 49.7% ($p = 0.028$) και του λόγου της DPD/uCr κατά 56.6% ($p = 0.043$) μετά την ενδοφλέβια χορήγηση διφωσφονικών στον πρώτο κύκλο θεραπείας. Οι μεταβολές αυτές ήταν στατιστικά σημαντικές για την DPD και το λόγο της DPD/uCr.

Στη μελέτη αυτή, τόσο οι δείκτες οστικής απορρόφησης, δηλαδή το CTX, η PYD, η DPD και το uCa, όσο και ο δείκτης οστικού σχηματισμού, δηλαδή η ολική ALP μειώθηκαν μετά τη χορήγηση των διφωσφονικών. Ο οστικός σχηματισμός συνδέεται με την οστική απορρόφηση μέσω του φαινομένου της σύζευξης. Ο οστικός σχηματισμός μειώνεται, γιατί τα αντικαταβολικά φάρμακα μειώνουν την οστική ανακατασκευή (307).

Η μείωση της ολικής ALP στη μελέτη μας ήταν μικρότερη σε σύγκριση με τη μελέτη των Åström και συν. (565), όπου παρατηρήθηκε μείωση κατά 39% στους 12 μήνες μετά την κυκλική χορήγηση παμιδρονάτης, ενώ ήταν ανάλογη με άλλες μελέτες σε παιδιά με ΑΟ (300,301,441,533,535,543). Στις

ίδιες μελέτες, τα επίπεδα της ολικής ALP μειώθηκαν κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας χορήγησης διφωσφονικών.

Επιπρόσθετα, στις δύο μελέτες αναφέρεται μείωση των δεικτών οστικού σχηματισμού OC και PICO και σε μία μελέτη, μείωση του PINP μετά τη χορήγηση διφωσφονικών σε παιδιά με AO (301,543,565).

Όσο αφορά τους δείκτες οστικής απορρόφησης, οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες προσδιόρισαν το NTX ούρων, το οποίο επίσης παρουσίασε μείωση μετά από χορήγηση διφωσφονικών (300,441,533,535,543). Δύο μελέτες σε παιδιά με AO εκτίμησαν τα επίπεδα του CTX και της DPD, η μείωση των οποίων ήταν μικρότερη σε σύγκριση με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης (301,565).

Στην παρούσα μελέτη, οι δείκτες οστικού μεταβολισμού εξέφρασαν αξιόπιστα τις μεταβολές στο ρυθμό του οστικού σχηματισμού και της οστικής απορρόφησης που προκλήθηκαν από τη χορήγηση διφωσφονικών.

Τα επίπεδα του sRANKL και της OPG δεν μεταβλήθηκαν ($p = 0.989$ και $p = 0.205$, αντίστοιχα) μετά την ενδοφλέβια χορήγηση διφωσφονικών στον πρώτο κύκλο θεραπείας. Τα επίπεδα του sRANKL ήταν μη ανιχνεύσιμα (0.001 pmol/L) στο 44.4% και 62.5% των ασθενών της μελέτης πριν και μετά την πρώτη έγχυση, αντίστοιχα. Σε αρκετές παθολογικές καταστάσεις, ένα αξιόλογο ποσοστό των ασθενών έχει μη ανιχνεύσιμα επίπεδα στον ορό (566,567). Παρά την ανάπτυξη νεότερων μεθόδων προσδιορισμού του, πιθανόν να υπάρχουν μεθοδολογικά προβλήματα. Σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά δεδομένα, εκτός από την παρούσα μελέτη, η μόνη μελέτη σχετικά με τη μεταβολή του sRANKL και της OPG σε παιδιά με AO είναι η μελέτη των Brunetti και συν. (568). Οι ερευνητές παρατήρησαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα επίπεδα του sRANKL στους ασθενείς με AO συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, ενώ δεν σημειώθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των επιπέδων της OPG στα παιδιά με AO και την ομάδα ελέγχου. Τα επίπεδα του sRANKL παρέμειναν υψηλά παρά τη χορήγηση διφωσφονικών.

Στην παρούσα μελέτη πριν την ενδοφλέβια χορήγηση διφωσφονικών η OPG εμφάνιζε στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση με το uCa ($r = -0.782$, $p = 0.038$), δηλαδή όσο πιο χαμηλά ήταν τα επίπεδα της OPG, τόσο πιο υψηλά ήταν τα επίπεδα του uCa. Ενώ, η DPD παρουσίαζε στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση με το uCa ($r = 0.829$, $p = 0.042$), δηλαδή όσο πιο υψηλά ήταν τα επίπεδα της DPD, τόσο πιο υψηλά ήταν τα επίπεδα του uCa. Η ολική ALP εμφάνιζε σημαντική θετική συσχέτιση με το iCa ($r = 0.702$, $p = 0.035$), δηλαδή όσο πιο υψηλά ήταν τα επίπεδα της ολικής ALP,

τόσο πιο υψηλά ήταν τα επίπεδα του iCa. Ο sRANKL εμφάνιζε στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση με την 25-OH-D ($r = -0.880$, $p = 0.021$), δηλαδή όσο πιο υψηλά ήταν τα επίπεδα του sRANKL, τόσο πιο χαμηλά ήταν τα επίπεδα της 25-OH-D. Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ βιοχημικών δεικτών, δεικτών οστικού μεταβολισμού ή του sRANKL και της OPG με το z-score BMD, όπως αναφέρεται και στη μελέτη των Vuorimies και συν. (543).

Επίσης, στην παρούσα μελέτη έγιναν συσχετίσεις της διαφοράς των στατιστικά σημαντικών μεταβολών πριν και μετά τον πρώτο κύκλο χορήγησης διφωσφονικών των βιοχημικών δεικτών, δηλαδή του Ca, του P και της PTH και των δεικτών του οστικού μεταβολισμού, δηλαδή της ολικής ALP, του CTX, της DPD, του λόγου της DPD/uCr, του uCa, καθώς και του uP των ασθενών της μελέτης.

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις, εκτός από τη στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση της διαφοράς των μεταβολών της PTH με τη διαφορά των μεταβολών του Ca ($r = -0.857$, $p = 0.014$). Δηλαδή, όσο πιο χαμηλά ήταν τα επίπεδα του Ca, τόσο πιο υψηλά ήταν τα επίπεδα της PTH.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στόχος της μελέτης ήταν να εκτιμηθεί σε παιδιά με ΑΟ η επίδραση της θεραπείας με διφωσφονικά στον αριθμό των καταγμάτων, στην BMD, στους δείκτες οστικού μεταβολισμού και στα επίπεδα του sRANKL και της OPG.

Η χορήγηση των διφωσφονικών υπήρξε ασφαλής και καλά ανεκτή από τους ασθενείς. Σημειώθηκε αύξηση της όρεξης, βελτίωση της διάθεσης, μείωση της εφίδρωσης και του χρόνιου άλγους και βελτίωση της λειτουργικής τους ικανότητας.

Τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά των ασθενών δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά. Οι ασθενείς, εκτός από έναν, δεν εμφάνισαν νέα κατάγματα.

Το σχήμα και το ύψος των σπονδυλικών σωμάτων βελτιώθηκε και η BMD αυξήθηκε σημαντικά.

Τα επίπεδα τόσο των δεικτών οστικής απορρόφησης, όσο και του δείκτη οστικού σχηματισμού μειώθηκαν, ενώ τα επίπεδα του sRANKL και της OPG δεν μεταβλήθηκαν.

Συμπερασματικά, η ενδοφλέβια χορήγηση διφωσφονικών σε παιδιά με ΑΟ για 12 μήνες είχε θετική επίδραση στη σκελετική τους υγεία.

6. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ατελής οστεογένεση (ΑΟ) αφορά μία φαινοτυπικά και μοριακά ετερογενή ομάδα σπάνιων κληρονομικών παθήσεων του συνδετικού ιστού με παρόμοιες σκελετικές ανωμαλίες, η οποία προκαλεί ευθραυστότητα των οστών και παραμορφώσεις, οδηγώντας σε διαταραχή της ανάπτυξης.

Τα διφωσφονικά είναι φαρμακευτικές ουσίες με ισχυρή αντικαταβολική δράση, τα οποία αναστέλλουν τη λειτουργία των οστεοκλαστών.

Στόχος της παρούσας μελέτης ήταν να εκτιμηθεί σε παιδιά με ΑΟ η επίδραση της θεραπείας με διφωσφονικά στον αριθμό των καταγμάτων, στην οστική πυκνότητα (BMD) της σπονδυλικής στήλης, στους δείκτες οστικού μεταβολισμού και στα επίπεδα του διαλυτού συνδέτη του υποδοχέα ενεργοποίησης του πυρηνικού παράγοντα κΒ (sRANKL) και της οστεοπροτεγερίνης (OPG).

Μελετήθηκαν 10 παιδιά με ΑΟ, με διάμεση ηλικία 8.12 έτη, στα οποία χορηγήθηκε παμιδρονάτη σε κυκλική έγχυση για δύο ημέρες, κάθε οκτώ ως δεκαέξι εβδομάδες, ανάλογα με την ηλικία των παιδιών ή ζολεδρονικό οξύ για μία ημέρα, κάθε έξι μήνες, για χρονικό διάστημα δώδεκα μηνών. Εκτιμήθηκαν οι κλινικές μεταβολές σε κάθε κύκλο θεραπείας και οι μεταβολές της BMD δώδεκα μήνες μετά την ενδοφλέβια χορήγηση διφωσφονικών. Προσδιορίστηκαν τα επίπεδα των βιοχημικών δεικτών ολικό ασβέστιο (Ca), ιονισμένο ασβέστιο (iCa), φώσφορος (P), κρεατινίνη (Cr), παραθορμόνη (PTH) και 25 υδροξυ βιταμίνη D (25-OH-D), των δεικτών οστικού σχηματισμού ολική αλκαλική φωσφατάση (ολική ALP) και οστική αλκαλική φωσφατάση (bALP), των δεικτών οστικής απορρόφησης ορού καρβοξυτελικό τελοπεπτίδιο του κολλαγόνου τύπου I (CTX) και ούρων ασβέστιο (uCa), ελεύθερη πυριδινολίνη (PYD) και δεοξυπυριδινολίνη (DPD) και του sRANKL και της OPG, πριν την έγχυση και 48 ώρες μετά τη χορήγηση των διφωσφονικών, σε κάθε κύκλο θεραπευτικού σχήματος.

Η χορήγηση των διφωσφονικών υπήρξε ασφαλής και καλά ανεκτή από τους ασθενείς. Σημειώθηκε αύξηση της όρεξης, βελτίωση της διάθεσης, μείωση της εφίδρωσης και του χρόνιου άλγους και βελτίωση της λειτουργικής τους ικανότητας.

Τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά των ασθενών δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά. Οι ασθενείς, εκτός από έναν, δεν εμφάνισαν νέα κατάγματα.

Το σχήμα και το ύψος των σπονδυλικών σωμάτων βελτιώθηκε και η BMD αυξήθηκε σημαντικά.

Επίσης, παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων, τόσο των δεικτών της οστικής απορρόφησης, όσο και του οστικού σχηματισμού, ενώ τα επίπεδα του sRANKL και της OPG δεν μεταβλήθηκαν.

Συμπερασματικά, η ενδοφλέβια χορήγηση διφωσφονικών σε παιδιά με ΑΟ για 12 μήνες είχε θετική επίδραση στη σκελετική τους υγεία.

7. SUMMARY

Osteogenesis imperfecta (OI) is a phenotypically and molecularly heterogeneous group of inherited connective tissue disorders that share similar skeletal abnormalities causing bone fragility and deformity, leading to growth deficiency.

Bisphosphonates are potent antiresorptive agents that inhibit osteoclast function.

We aimed to assess in children with OI the effects of treatment with bisphosphonates on the number of fractures, bone mass density (BMD), markers of bone metabolism and receptor activator of nuclear factor- κ B (sRANKL) and osteoprotegerin (OPG) levels.

Ten children with a clinical diagnosis of OI, median age 8.12 years, were included in the study. The patients received pamidronate infusions on two consecutive days, administered at age-dependent intervals of eight to sixteen weeks or zoledronic acid once every six months, for a period of twelve months. Clinical changes were evaluated regularly during treatment and changes of BMD were assessed after twelve months of treatment. Serum levels of biochemical markers (Ca, iCa, P, Cr, PTH, 25-OH-D), markers of bone formation (total ALP, bALP), markers of bone resorption (CTX, uCa, PYD, DPD) and sRANKL and OPG were measured before and 48 hours after each bisphosphonate course.

Bisphosphonate administration was safe and well tolerated by the patients. Patients reported increase in appetite, decrease in sweating, relief of chronic pain and fatigue and increase in functional capacity.

Anthropometric measurements did not change. New fractures did not occur, except in one patient.

During bisphosphonate treatment vertebral shape and size increased and BMD increased significantly.

Both markers of bone resorption and bone formation decreased, while serum levels of sRANKL and OPG remained unchanged.

In conclusion, in children with OI administration of bisphosphonates for a period of twelve months had a positive impact on skeletal health.

8. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

	Ελληνικοί όροι
α/α	αύξων αριθμός
ΑΟ	ατελής οστεογένεση
ΒΣ	βάρος σώματος
ΔΜΣ	δείκτης μάζας σώματος
ΜΣ	μήκος σώματος
ΤΚΕ	ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων
ΥΣ	ύψος σώματος
	Ξενόγλωσσοι όροι
α1(I)Pro986	προλίνη στη θέση 986 του προκολλαγόνου τύπου I
25-OH-D	25 υδροξυ βιταμίνη D
ADAMTS-2	a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 2
ALP	ολική αλκαλική φωσφατάση
bALP	οστική αλκαλική φωσφατάση
BMD	οστική πυκνότητα
BMP1/mTLD	bone morphogenetic protein 1/mammalian tolloid
BMPs	οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες
BMU	βασική πολυκυτταρική μονάδα
BRIL	bone-restricted Ifitm-like
Ca	ολικό ασβέστιο
COL1A1	αλυσίδα α1 του κολλαγόνου τύπου I
COL1A2	αλυσίδα α2 του κολλαγόνου τύπου I
Cr	κρεατινίνη
CRP	C αντιδρώσα πρωτεΐνη
CRTAP	πρωτεΐνη που σχετίζεται με χόνδρο
CTX	καρβοξυτελικό τελοπεπτίδιο του κολλαγόνου τύπου I
CypB	κυκλοφυλίνη B
DNA	δεοξυριβονουκλεϊνικό οξύ
DPD	δεοξυπυριδινολίνη
DXA	απορροφησιομετρία διπλοενεργειακής δέσμης ακτίνων X
FGFR3	υποδοχέας του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών 3
FGFs	αυξητικοί παράγοντες ινοβλαστών
FKBP65	FK506 binding protein, 65 kDa
FPP	διφωσφορικό φαρνεσύλιο

GGPP	διφωσφορικό γερανύλ-γερανύλιο
HSP47	heat-shock protein 47
iCa	ιονισμένο ασβέστιο
IFTM5	διαμεμβρανική πρωτεΐνη-5 επαγόμενη από ιντερφερόνη
IGF-1	ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας-1
IGFBP-3	δεσμευτική πρωτεΐνη-3 του ινσουλινοειδή αυξητικού παράγοντα
IL-1b	ιντερλευκίνη-1b
ISCD	Διεθνής Εταιρεία Κλινικής Οστικής Πυκνομετρίας
LDL	χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες
LEPRE1	leucine proline-enriched proteoglycan 1
LH1	λυσυλ υδροξυλάση 1
LH2	λυσυλ υδροξυλάση 2
LOX	οξειδάση της λυσίνης
LRP5	πρωτεΐνη-5 που σχετίζεται με τον υποδοχέα των LDL
LRP6	low density lipoprotein receptor-related protein 6
M-CSF	παράγοντας διέγερσης αποικίας μακροφάγων
NTX	αμινοτελικό τελοπεπτίδιο του κολλαγόνου τύπου I
OASIS	old astrocyte specifically induced substance
OC	οστεοκαλσίνη
OMIM	Μεντελική Κληρονομικότητα στον Άνθρωπο
OPG	οστεοπροτεγερίνη
Osx	osterix
P	φώσφορος
P4H1	προλυλ 4-υδροξυλάση 1
P4HB	προλυλ 4-υδροξυλάση B
PDI	ισομεράση πρωτεϊνικών δισουλφιδικών δεσμών
PEDF	pigment-epithelium derived factor
PEH1	προλυλ 3-υδροξυλάση 1
PICP	καρβοξυτελικό προπεπτίδιο του προκολλαγόνου τύπου I
PINP	αμινοτελικό προπεπτίδιο του προκολλαγόνου τύπου I
PLOD2	procollagen-lysine, 2-oxoglutarate 5-dioxygenase 2
PPiase	cis-trans ισομεράση της πεπτιδυλοπρολίνης
PPIB	ισομεράση της πεπτιδυλοπρολίνης B
PTH	παραθορμόνη
PTHrP	πεπτίδιο που σχετίζεται με την παραθορμόνη
PYD	πυριδινολίνη
RANK	υποδοχέας ενεργοποίησης του πυρηνικού παράγοντα κΒ

RANKL	συνδέτης του υποδοχέα ενεργοποίησης του πυρηνικού παράγοντα κΒ
rhPTH	ανασυνδυασμένη ανθρώπινη παραθορμόνη
Ser40Leu	αντικατάσταση σερίνης με λευκίνη στη θέση 40
SLC26A2	solute carrier family 26, member 2
SP7	transcription factor Sp7
SPARC	secreted protein, acidic, cysteine-rich
TGF-β	μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας-β
TMEM38B	διαμεμβρανική πρωτεΐνη 38B
TNFα	παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α
TNFSF11	tumor necrosis factor ligand superfamily member 11
TNSALP	μη ειδικό ιστικό ισοένζυμο της αλκαλικής φωσφατάσης
TRAP5b	όξινη φωσφατάση ανθεκτική στο τρυγικό οξύ
TRIC-B	trimeric intracellular cation channel type B
uCa	ασβέστιο ούρων
uP	φώσφορος ούρων
UPR	μη ορθά αναδιπλωμένη πρωτεΐνη
WBC	λευκά αιμοσφαίρια
WNT1	wingless-type MMTV integration site family, member 1

9. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Folkestad L, Hald JD, Ersbøll AK et al. Fracture Rates and Fracture Sites in Patients with Osteogenesis Imperfecta - A Nationwide Register-Based Cohort Study. *J Bone Miner Res* 2016;32:125-134.
2. Forlino A, Marini JC. Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 2016;387:1657-1671.
3. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 2004;363:1377-1385.
4. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1979;16:101-116.
5. Hendrickx G, Boudin E, Van Hul W. A look behind the scenes: the risk and pathogenesis of primary osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11:462-474.
6. Rivadeneira F, Makitie O. Osteoporosis and bone mass disorders: from gene pathways to treatments. *Trends Endocrinol Metab* 2016;27:262-281.
7. Lim J, Grafe I, Alexander S, Lee B. Genetic causes and mechanisms of Osteogenesis Imperfecta. *Bone* 2017;pii: S8756-3282(17)30049-2. doi: 10.1016/j.bone.2017.02.004. [Epub ahead of print].
8. Shi CG, Zhang Y, Yuan W. Efficacy of Bisphosphonates on Bone Mineral Density and Fracture Rate in Patients With Osteogenesis Imperfecta: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Ther* 2016;23:e894-904.
9. Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:85-100.
10. Steiner RD, Pepin MG, Byers PH. Osteogenesis Imperfecta, in Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K (eds), *GeneReviews* (University of Washington, Seattle 1993).
11. Lindahl K, Astrom E, Rubin CJ, et al. Genetic epidemiology, prevalence, and genotype-phenotype correlations in the Swedish population with osteogenesis imperfecta. *Eur J Hum Genet* 2015;23:1042-1050.
12. Sykes B, Ogilvie D, Wordsworth P, Anderson, Jones N. Osteogenesis imperfecta is linked to both type I collagen structural genes. *Lancet* 1986;2:69-72.
13. Andersen PE Jr, Hauge M. Osteogenesis imperfecta: a genetic, radiological, and epidemiological study. *Clin Genet* 1989;36:250-255.
14. Kuurila K, Grénman R, Johansson R, Kaitila I. Hearing loss in children with osteogenesis imperfecta. *Eur J Pediatr* 2000;159:515-519.
15. Lowenstein EJ. Osteogenesis imperfecta in a 3,000-year-old mummy. *Childs Nerv Syst* 2009;25:515-516.
16. Aufderheide AC, Rodriguez-Martin C. *The Cambridge encyclopedia of human paleopathology*. Cambridge University Press, Cambridge 1998.

17. Weil UH. Osteogenesis imperfecta: historical background. *Clin Orthop Relat Res* 1981;159:6-10.
18. Peltier LF. The classic: congenital osteomalacia. Olaus Jacob Ekman. *Clin Orthop Relat Res* 1981;159:3-5.
19. Baljet B. Aspects of the history of osteogenesis imperfecta (Vrolik's syndrome). *Ann Anat* 2002;184:1-7.
20. Smith R, Francis MJO, Houghton GR. The brittle bone syndrome. London: Butterworths 1983.
21. Roughley P, Rauch F, Glorieux F. Osteogenesis imperfecta - clinical and molecular diversity. *Eur Cell Mater* 2003;5:41-47.
22. Van Dijk FS, Cobben JM, Kariminejad A, et al. Osteogenesis Imperfecta: A Review with Clinical Examples *Mol Syndromol* 2011;2:1-20.
23. King JD, Boblecho WP. Osteogenesis imperfecta: an orthopaedic description and surgical review. *J Bone Joint Surg* 1971;53B:72-89.
24. Hanscom DA, Winter RB, Lutter L, Lonstein JE, Bloom BA, DS B. Osteogenesis imperfecta. Radiographic classification, natural history, and treatment of spinal deformities. *J Bone Joint Surg Am* 1992;74:598-616.
25. Albright JA, Grunt JA. Studies of patients with osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg [Am]* 1971;53:1415-1425.
26. Bauze RJ, Smith R, Francis MJ. A new look at osteogenesis imperfecta. A clinical, radiological and biochemical study of fortytwo patients. *J Bone Joint Surg [Br]* 1975;57:2-12.
27. Sillence D. Osteogenesis imperfecta: an expanding panorama of variants. *Clin Orthop* 1981;11-25.
28. Glorieux F, Rauch F, Plotkin H, et al. Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease. *J Bone Miner Res* 2000;15:1650-1658.
29. Glorieux F, Ward L, Rauch F, et al. Osteogenesis imperfecta type VI: a form of brittle bone disease with mineralization defect. *J Bone Miner Res* 2002;17:30-37.
30. Ward L, F. Rauch F, Travers R, et al. Osteogenesis Imperfecta type VII an autosomal recessive form of brittle bone disease. *Bone* 2002;31:12-18.
31. Cole DE, Carpenter TO. Bone fragility, craniosynostosis, ocular proptosis, hydrocephalus, and distinctive facial features: a newly recognized type of osteogenesis imperfecta. *J Pediatr* 1987;110:76-80.
32. Blacksin MF, Pletcher BA, David M. Osteogenesis imperfecta with joint contractures: bruck syndrome. *Pediatr Radiol* 1998;28:117-119.
33. Pace JM, Chitayat D, Atkinson M, Wilcox WR, Schwarze U, Byers PH. A single amino acid substitution (D1441Y) in the carboxylterminal propeptide of the proalpha1(I) chain of type I collagen results in a lethal variant of osteogenesis imperfecta with features of dense bone diseases. *J Med Genet* 2002;39:23-29.

34. al Gazali LI, Sabrinathan K, Nair KG. A syndrome of osteogenesis imperfecta, optic atrophy, retinopathy and severe developmental delay in two sibs of consanguineous parents. *Clin Dysmorpho* 1994;3:55-62.
35. Buyse M, Bull MJ. A syndrome of osteogenesis imperfecta, microcephaly, and cataracts. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1978;14:95-98.
36. Capoen J, De Paepe A, Lauwers H. The osteoporosis pseudoglioma syndrome. *J Belge Radiol* 1993;76:224-225.
37. Byers P, Steiner R. Osteogenesis imperfecta. *Annu Rev Med* 1992;43:269-282.
38. Sillence DO, Barlow KK, Garber AP, Hall JG, Rimoin DL. Osteogenesis imperfecta type II delineation of the phenotype with reference to genetic heterogeneity. *Am J Med Genet* 1984;17:407-423.
39. Plotkin H. Syndromes with congenital brittle bones. *BMC Pediatr* 2004;4:16.
40. Van Dijk FS, Pals G, van Rijn RR, Nikkels PG, Cobben JM. Classification of osteogenesis imperfecta revisited *Eur J Med Genet* 2010;53:1-5.
41. Trejo P, Rauch F. Osteogenesis imperfecta in children and adolescents- new developments in diagnosis and treatment. *Osteoporos Int* 2016;27:3427-3437.
42. Bonafe L, Cormier-Daire V, Hall C, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. *Am J Med Genet A* 2015;167A:2869-2892.
43. Chu ML, Williams CJ, Pepe G, Hirsch JL, Prockop DJ, Ramirez F. Internal deletion in a collagen gene in a perinatal lethal form of osteogenesis imperfecta. *Nature* 1983;304:78-80.
44. Caniggia A, Stuart C, Guideri R. Fragilitas ossium hereditaria tarda: Ekman-Lobstein disease. *Acta Med Scand Suppl* 1958;340:1-172.
45. Smars G. Osteogenesis imperfecta in Sweden. Clinical, genetic, epidemiological and socio-medical aspects. Stockholm, Sweden: Scandinavian University Books. Stockholm, Sweden: Scandinavian University Books 1961.
46. Wallis GA, Sykes B, Byers PH, Mathew CG, Viljoen D, Beighton P. Osteogenesis imperfecta type III: Mutations in the type I collagen structural genes, COL1A1 and COL1A2, are not necessarily responsible. *J Med Genet* 1993;30:492-496.
47. Labuda M, Morissette J, Ward L, et al. Osteogenesis imperfecta type VII maps to the short arm of chromosome 3. *Bone* 2002;31:19-25.
48. Barnes AM, Chang W, Morello R, et al. Deficiency of cartilage-associated protein in recessive lethal osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 2006;355:2757-2764.

49. Morello R, Bertin T, Chen Y, et al. CRTAP is required for prolyl 3-hydroxylation and mutations cause autosomal recessive osteogenesis imperfecta. *Cell* 2006;127:291-304.
50. Cabral W, Chang W, Barnes A, et al. Prolyl 3-hydroxylase 1 deficiency causes a recessive metabolic bone disorder resembling lethal/severe osteogenesis imperfecta. *Nat Genet* 2007;39:359-365.
51. Van Dijk FS, Byers PH, Dalglish R, et al. EMQN best practice guidelines for the laboratory diagnosis of osteogenesis imperfecta. *Eur J Hum Genet* 2012;20:11-19.
52. Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet A* 2014;164A:1470-1481.
53. Rohrbach M, Giunta C. Recessive osteogenesis imperfecta: clinical, radiological, and molecular findings. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2012;160C:175-189.
54. Marini JC, Blissett AR. New genes in bone development: what's new in osteogenesis imperfecta. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3095-3103.
55. Semler O, Garbes L, Keupp K, et al. A mutation in the 5'-UTR of IFITM5 creates an in-frame start codon and causes autosomal dominant osteogenesis imperfecta type V with hyperplastic callus. *Am J Hum Genet* 2012;91:349-357.
56. Cho TJ, Lee KE, Lee SK, et al. A single recurrent mutation in the 5'-UTR of IFITM5 causes osteogenesis imperfecta type V. *Am J Hum Genet* 2012;91:343-348.
57. van Dijk FS, Zillikens MC, Micha D, et al. PLS3 mutations in X-linked osteoporosis with fractures. *N Engl J Med* 2013;369:1529-1536.
58. Bronicki LM, Stevenson RE, Spranger JW. Beyond osteogenesis imperfecta: causes of fractures during infancy and childhood. *Am J Med Genet C: Semin Med Genet* 2015;169:314-327.
59. Pepin MG, Byers PH. What every clinical geneticist should know about testing for osteogenesis imperfecta in suspected child abuse cases. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2015;169:307-313.
60. Rauch F, Lalic L, Roughley P, Glorieux FH. Genotype-phenotype correlations in nonlethal osteogenesis imperfecta caused by mutations in the helical domain of collagen type I. *Eur J Hum Genet* 2010;18:642-647.
61. Valadares ER, Carneiro TB, Santos PM, Oliveira AC, Zabel B. What is new in genetics and osteogenesis imperfecta classification? *J Pediatr (Rio J)* 2014;90:536-541.
62. De Paepe A, Malfait F. The Ehlers-Danlos syndrome, a disorder with many faces. *Clin Genet* 2012;82:1-11.
63. Aglan MS, Hosny L, El-Houssini R, et al. A scoring system for the assessment of clinical severity in osteogenesis imperfecta. *J Child Orthop* 2012;6:29-35.

64. van der Rest M, Garrone R. Collagen family of proteins. *FASEB J* 1991;5:2814-2823.
65. Shoulders MD, Raines RT. Collagen Structure and Stability. *Annu Rev of Biochem* 2009;78:929-958.
66. Viguet-Carrin S, Garnero P, Delmas PD. The role of collagen in bone strength. *Osteoporos Int* 2006;17:319-336.
67. Ishikawa Y, Bachinger HP. A molecular ensemble in the rER for procollagen maturation. *Biochim Biophys Acta* 2013;1833:2479-2491.
68. Ishikawa Y, Wirz J, Vranka JA, Nagata K, Bächinger HP. Biochemical characterization of the prolyl 3-hydroxylase 1.cartilageassociated protein.cyclophilin B complex. *J Biol Chem* 2009;284:17641-17647.
69. Gioia R, Panaroni C, Besio R ea. Impaired osteoblastogenesis in a murine model of dominant osteogenesis imperfecta: a new target for osteogenesis imperfecta pharmacological therapy. *Stem Cells* 2012;30:1465-1476.
70. Willing MC, Deschenes SP, Slayton RL, Roberts EJ. Premature chain termination is a unifying mechanism for COL1A1 null alleles in osteogenesis imperfecta type I cell strains. *Am J Hum Genet* 1996;59:799-809.
71. Deak SB, Nicholls A, Pope FM, DJ P. The molecular defect in a nonlethal variant of osteogenesis imperfecta. Synthesis of pro-alpha 2(I) chains which are not incorporated into trimers of type I procollagen. *J Biol Chem* 1983;258:15192-15197.
72. de Wet WJ, Pihlajaniemi T, Myers J, Kelly TE, DJ P. Synthesis of a shortened pro-alpha 2(I) chain and decreased synthesis of pro-alpha 2(I) chains in a proband with osteogenesis imperfecta. *J Biol Chem* 1983;258:7721-7728.
73. Malfait F, Symoens S, Goemans N, et al. Helical mutations in type I collagen that affect the processing of the amino-propeptide result in an osteogenesis imperfecta/Ehlers-Danlos syndrome overlap syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:78.
74. Byers PH, Duvic M, M A, et al. Ehlers-Danlos syndrome type VIIA and VIIB result from splice-junction mutations or genomic deletions that involve exon 6 in the COL1A1 and COL1A2 genes of type I collagen. *Am J Med Genet* 1997;72:94-105.
75. Colige A, Sieron AL, Li SW, et al. Human Ehlers-Danlos syndrome type VII C and bovine dermatosparaxis are caused by mutations in the procollagen I N-proteinase gene. *Am J Hum Genet* 1999;65:308-317.
76. Lindahl K, Barnes AM, Fratzl-Zelman N, et al. COL1 C-propeptide cleavage site mutations cause high bone mass osteogenesis imperfecta. *Hum Mutat* 2011;32:598-609.

77. Martinez-Glez V, Valencia M, Caparros-Martin JA, et al. Identification of a mutation causing deficient BMP1/mTLD proteolytic activity in autosomal recessive osteogenesis imperfecta. *Hum Mutat* 2012;33:343-350.
78. Steinmann B, Bruckner P, Superti-Furga A. Cyclosporin A slows collagen triple-helix formation in vivo: indirect evidence for a physiologic role of peptidyl-prolyl cis-trans-isomerase. *J Biol Chem* 1991;266:1299-1303.
79. Marini JC, Cabral WA, Barnes AM, Chang W. Components of the collagen prolyl 3-hydroxylation complex are crucial for normal bone development. *Cell Cycle* 2007;6:1675-1681.
80. Cabral W, Barnes A, Adeyemo A, et al. A founder mutation in LEPRE1 carried by 1.5% of West Africans and 0.4% of African Americans causes lethal recessive osteogenesis imperfecta. *Genet Med* 2012;14:543-551.
81. Marini JC, Cabral WA, Barnes AM. Null mutations in LEPRE1 and CRTAP cause severe recessive osteogenesis imperfecta. *Cell Tissue Res*;339:59-70.
82. Chang W, Barnes AM, Cabral WA, Bodurtha JN, Marini JC. Prolyl 3-hydroxylase 1 and CRTAP are mutually stabilizing in the endoplasmic reticulum collagen prolyl 3-hydroxylation complex. *Hum Mol Genet* 2010;19:223-234.
83. Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, Marini JC. New perspectives on osteogenesis imperfecta *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:540-557.
84. Barnes AM, Carter EM, Cabral WA, et al. Lack of cyclophilin B in osteogenesis imperfecta with normal collagen folding. *N Engl J Med* 2010;362:521-528.
85. van Dijk FS, Nesbitt IM, Zwikstra EH, et al. PPIB mutations cause severe osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet* 2009;85:521-527.
86. Pyott SM, Schwarze U, Christiansen HE, et al. Mutations in PPIB (cyclophilin B) delay type I procollagen chain association and result in perinatal lethal to moderate osteogenesis imperfecta phenotypes. *Hum Mol Genet* 2011;20:1595-1609.
87. Shaheen R, Alazami AM, Alshammari MJ, et al. Study of autosomal recessive osteogenesis imperfecta in Arabia reveals a novel locus defined by TMEM38B mutation. *J Med Genet* 2012;49:630-635.
88. Volodarsky M, Markus B, Cohen I, et al. A deletion mutation in TMEM38B associated with autosomal recessive osteogenesis imperfecta. *Hum Mutat* 2013;34:582-586.
89. Rubinato E, Morgan A, D'Eustacchio A, et al. A novel deletion mutation involving TMEM38B in a patient with autosomal recessive osteogenesis imperfecta. *Gene* 2014;545:290-292.

90. Cabral WA, Makareeva E, Ishikawa M, et al. Absence of ER cation channel TMEM38B/TRIC-B causes recessive osteogenesis imperfecta by dysregulation of collagen post-translational modification. *Bone Abstr* 2014;3:CC3.
91. Alanay Y, Avaygan H, Camacho N, et al. Mutations in the gene encoding the RER protein FKBP65 cause autosomal-recessive osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet* 2010;86:551-559.
92. Barnes AM, Cabral WA, Weis M, et al. Absence of FKBP10 in recessive type XI osteogenesis imperfecta leads to diminished collagen cross-linking and reduced collagen deposition in extracellular matrix. *Hum Mutat* 2012;33:1589-1598.
93. Schwarze U, Cundy T, Pyott SM, et al. Mutations in FKBP10, which result in Bruck syndrome and recessive forms of osteogenesis imperfecta, inhibit the hydroxylation of telopeptide lysines in bone collagen. *Hum Mol Genet* 2013;22:1-17.
94. Shaheen R, Al-Owain M, Sakati N, Alzayed ZS, Alkuraya FS. FBBP10 and Bruck syndrome: phenotypic heterogeneity or call for reclassification? . *Am J Hum Genet* 2010;87:306-307.
95. Barnes AM, Duncan G, Weis M, et al. Kuskokwim syndrome, a recessive congenital contracture disorder, extends the phenotype of FKBP10 mutations. *Hum Mutat* 2013;34:1279-1288.
96. van der Slot AJ, Zuurmond AM, Bardoel AFJ, et al. Identification of PLOD2 as telopeptide lysyl hydroxylase, an important enzyme in fibrosis. *J Biol Chem* 2003;278:40967-40972.
97. Bank RA, Robins SP, Wijmenga C. Defective collagen crosslinking in bone, but not in ligament or cartilage, in Bruck syndrome: indications for a bone-specific telopeptide lysyl hydroxylase on chromosome 17. *Proc Nat Acad Sci* 1999;96:1054-1058.
98. Eyre DR, Weis MA. Bone collagen: new clues to its mineralization mechanism from recessive osteogenesis imperfecta. *Calcif Tissue Int* 2013;338-347.
99. Christiansen HE, Schwarze U, Pyott SM, et al. Homozygosity for a missense mutation in SERPINH1, which encodes the collagen chaperone protein HSP47, results in severe recessive osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet* 2010;86:389-398.
100. Koide T, Nishikawa Y, Asada S, et al. Specific recognition of the collagen triple helix by chaperone HSP47. II. The HSP47-binding structural motif in collagens and related proteins. *J Biol Chem* 2006;28:11177-11185.
101. Homan EP, Rauch F, Grafe I, et al. Mutations in SERPINF1 cause osteogenesis imperfecta type VI. *J Bone Miner Res* 2011;26:2798-2803.

102. Becker J, Semler O, Gilissen C, et al. Exome sequencing identifies truncating mutations in human SERPINF1 in autosomal-recessive osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet* 2011;88:362-371.
103. Rauch F, Moffatt P, Cheung M, et al. Osteogenesis imperfecta type V: marked phenotypic variability despite the presence of the IFITM5 c.-14C>T mutation in all patients. *J Med Genet* 2013;50:21-24.
104. Kasaai B, Gaumond MH, Moffatt P. Regulation of the bone-restricted IFITM-like (Bril) gene transcription by Sp and Gli family members and CpG methylation. *J Biol Chem* 2013;288:13278-13294.
105. Moffatt P, Gaumond MH, Salois P, et al. Bril: a novel bone-specific modulator of mineralization. *J Bone Miner Res* 2008;23:1497-1508.
106. Cho SY, Ki CS, Sohn YB, Kim SJ, Maeng SH, Jin DK. Osteogenesis imperfecta Type VI with severe bony deformities caused by novel compound heterozygous mutations in SERPINF1. *J Korean Med Sci* 2013;28:1107-1110.
107. Li F, Song N, Tombran-Tink J, Niyibizi C. Pigment epithelium derived factor enhances differentiation and mineral deposition of human mesenchymal stem cells. *Stem Cells* 2013;31:2714-2723.
108. Akiyama T, Dass CR, Shinoda Y, Kawano H, Tanaka S, Choong PF. PEDF regulates osteoclasts via osteoprotegerin and RANKL. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;391:789-794.
109. Farber CR, Reich A, Barnes AM, et al. A novel IFITM5 mutation in severe atypical osteogenesis imperfecta type VI impairs osteoblast production of pigment epithelium-derived factor. *J Bone Miner Res* 2014;29:1402-1411.
110. Wodarz A, Nusse R. Mechanisms of Wnt signaling in development. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1998;14:59-88.
111. Laine CM, Joeng KS, Campeau PM, et al. WNT1 mutations in early-onset osteoporosis and osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 2013;368:1809-1816.
112. Pyott SM, Tran TT, Leistriz DF, et al. WNT1 mutations in families affected by moderately severe and progressive recessive osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet* 2013;92:590-597.
113. Faeih E, Shaheen R, Alkuraya FS. WNT1 mutation with recessive osteogenesis imperfecta and profound neurological phenotype. *J Med Genet* 2013;50:491-492.
114. Murakami T, Saito A, Hino S, et al. Signalling mediated by the endoplasmic reticulum stress transducer OASIS is involved in bone formation. *Nat Cell Biol* 2009;11:1205-1211.
115. Zhao L, Ackerman SL. Endoplasmic reticulum stress in health and disease. *Curr Opin Cell Biol* 2006;18:444-452.

116. Symoens S, Malfait F, D'hondt S, et al. Deficiency for the ER-stress transducer OASIS causes severe recessive osteogenesis imperfecta in humans. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:154.
117. Zhang C, Cho K, Huang Y, et al. Inhibition of Wnt signaling by the osteoblast-specific transcription factor Osterix. *Natl Acad Sci USA* 2008;105:6936-6941.
118. Lapunzina P, Aglan M, Temtamy S, et al. Identification of a frameshift mutation in Osterix in a patient with recessive osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet* 2010;87:110-114.
119. Byers PH. Osteogenesis imperfecta. In: Royce, P M; Steinmann, B: *Connective Tissue and Its Heritable Disorders: Molecular, Genetic, and Medical Aspects* New York: Wiley-Liss 1993:317-350.
120. Primorac D, Rowe DW, Mottes M, et al. Osteogenesis imperfecta at the beginning of bone and joint decade. *Croat Med J* 2001;4:393-415.
121. Vetter U, Pontz B, Zauner E, Brenner RE, Spranger J. Osteogenesis imperfecta: a clinical study of the first ten years of life. *Calcif Tissue Int* 1992;50:36-41.
122. Hortop J, Tsipouras P, JA H, Maron BJ, Shapiro JR. Cardiovascular involvement in osteogenesis imperfecta. *Circulation* 1986;73:54-61.
123. Cremin B, Goodman H, Spranger J, Beighton P. Wormian bones in osteogenesis imperfecta and other disorders. *Skeletal Radiol* 1982;8:35-38.
124. Steiner RD, Adsit J, Basel D. COL1A1/2-Related Osteogenesis Imperfecta. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al (eds) *GeneReviews®* [Internet] Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017, 2005 Jan 28 [updated 2013 Feb 14].
125. Prockop DJ. Mutations in collagen genes. Consequences for rare and common diseases. *J Clin Invest* 1985;75:783-787.
126. Byers PH, Tsipouras P, Bonadio JF, Starman BJ, Schwartz RC. Perinatal lethal osteogenesis imperfecta (OI type II): a biochemically heterogeneous disorder usually due to new mutations in the genes for the type I collagen. *Am J Hum Genet* 1988;42:237-248.
127. Cole WG, Dalgleish R. Perinatal lethal osteogenesis imperfecta *J Med Genet* 1995;32:284-289.
128. Sillence DO, Barlow KK, Garber AP, Hall JG, Rimoin DL. Osteogenesis imperfecta type II delineation of the phenotype with reference to genetic heterogeneity. *Am J Med Genet* 1984;17:407-423.
129. Pauli RM, Gilbert EF. Upper cervical cord compression as cause of death in osteogenesis imperfecta type II. *J Pediatr* 1986;108:579-581.
130. Shapiro JR, Burn VE, Chipman SD, et al. Pulmonary hypoplasia and osteogenesis imperfecta type II with defective synthesis of alpha I(1) procollagen. *Bone* 1989;10:165-171.

131. Thompson EM. Non-invasive prenatal diagnosis of osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet* 1993;45:201-206.
132. Lund AM, Astrom E, Soderhall S, Schwartz M, Skovby F. Osteogenesis imperfecta: mosaicism and refinement of the genotype-phenotype map in OI type III. Mutations in brief no. 242. Online. *Hum Mutat* 1999;13:503.
133. Rowe WD, Shapiro RY. Osteogenesis imperfecta. In: Avioli L, Krane S, editors. *Metabolic bone disease and clinical related disorders*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1990. p. 659-701.
134. Robinson LP, Worthen NJ, Lachman RS, Adomian GE, Rimoin DL. Prenatal diagnosis of osteogenesis imperfecta type III. *Prenatal Diagnosis* 1987;7:7-15.
135. Sillence D, Butler B, Latham M, Barlow K. Natural history of blue sclerae in osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet* 1993;45:183-186.
136. O'Connell AC, Marini JC. Evaluation of oral problems in an osteogenesis imperfecta population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;87:189-196.
137. Lee JH, Gamble JG, Moore RE, Rinsky LA. Gastrointestinal problems in patients who have type III osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg* 1995;77:1352-1356.
138. Chines A, Bonicace A, McAlister W, Whyte M. Hypercalciuria in osteogenesis imperfecta: a follow-up stud to assess renal effects. *Bone* 1995;16:333-339.
139. Engelbert RH, Pruijs HE, Beemer FA, Helders PJ. Osteogenesis imperfecta in childhood: treatment strategies. *Arch Phys Med Rehabil* 1998;79:1590-1594.
140. Engelbert RH, van der Graaf Y, van Empelen R, Beemer FA, Helders PJ. Osteogenesis imperfecta in childhood: impairment and disability. *Pediatrics* 1997;99:E3.
141. Daly K, Wisbeach A, Sanpera I Jr, Fixsen JA. The prognosis for walking in osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Br* 1996;78:477-480.
142. Engelbert RH, Uiterwaal CS, Gulmans VA, Pruijs H, Helders PJ. Osteogenesis imperfecta in childhood: prognosis for walking. *J Pediatr* 2000;137:397-402.
143. Ishikawa S, Kumar SJ, Takahashi HE, Homma M. Vertebral body shape as a predictor of spinal deformity in osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Am* 1996;78:212-219.
144. Widmann RF, Bitan FD, Laplaza FJ, Burke SW, DiMaio MF, Schneider R. Spinal deformity, pulmonary compromise, and quality of life in osteogenesis imperfecta. *Spine* 1999;24:1673-1678.
145. Engelbert RH, Gerver WJ, Breslau-Siderius LJ, et al. Spinal complications in osteogenesis imperfecta: 47 patients 1-16 years of age. *Acta Orthop Scand* 1998;69:283-286.

146. Sillence DO. Craniocervical abnormalities in osteogenesis imperfecta: genetic and molecular correlation. *Pediatr Radiol* 1994;24:427-430.
147. Charnas LR, JC M. Communicating hydrocephalus, basilar invagination, and other neurologic features in osteogenesis imperfecta. *Neurology* 1993;43:2603-2608.
148. Obafemi AA, Bulas DI, Troendle J, et al. Popcorn calcification in osteogenesis imperfecta: incidence, progression, and molecular correlation. *Am J Med Genet A* 2008;146A:2725-2732.
149. Sillence DO, Barlow KK, Cole WG, Dietrich S, Garber AP, Rimoin DL. Osteogenesis imperfecta type III. Delineation of the phenotype with reference to genetic heterogeneity. *Am J Med Genet* 1986;23:821-832.
150. Spranger J, Brill P, Poznanski A. Spranger J, Brill P, Poznanski A. 2003. Bone dysplasias. An atlas of genetic disorders of skeletal development. Oxford, UK: Oxford University Press. 2003.
151. Cole DE. Cole DE. Psychosocial aspects of osteogenesis imperfecta: an update. *Am J Med Genet* 1993;45:207-211.
152. McAllion SJ, Paterson CR. Causes of death in osteogenesis imperfecta. *J Clin Pathol* 1996;49:627-630.
153. Paterson CR, Ogston S, Henry RM. Life expectancy in osteogenesis imperfecta. *BMJ* 1996;312:351.
154. Plotkin H, Rauch F, Bishop NJ, et al. Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under 3 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1846-1850.
155. DiMeglio LA, Ford L, McClintock C, Peacock M. Intravenous pamidronate treatment of children under 36 months of age with osteogenesis imperfecta. *Bone* 2004;35:1038-1045.
156. 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;20:1235-1243.
157. Åström E, Jorulf H, Söderhäll S. Intravenous pamidronate treatment of infants with severe osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child* 2007;92:332-338.
158. Alcausin MB, Ault J, Briody J, et al. Intravenous pamidronate treatment in children with moderate-to-severe osteogenesis imperfecta started under three years of age. *Horm Res Paediatr* 2013;79:333-340.
159. Levin LS, Salinas CF, Jorgenson RJ. Classification of osteogenesis imperfecta by dental characteristics. *Lancet* 1978;1:332-333.
160. Engelbert RH, Uiterwaal CS, Gulmans VA, Puijs HE, Helders PJ. Osteogenesis imperfecta: profiles of motor development as assessed by a postal questionnaire. *Eur J Pediatr* 2000;159:615-620.
161. Lund AM, Muller J, Skovby F. Anthropometry of patients with osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child* 1999;80:524-528.

162. Battle WH, Shattock SG. A remarkable case of diffuse cancellous osteoma of the femur, following a fracture, in which similar growths afterwards developed in connection with other bones. *Proc R Soc Med* 1908;1:83-115.
163. Rieker O, Kreitner KF, Karbowski A. Hyperplastic callus formation in osteogenesis imperfecta: CT and MRI findings. *Eur Radiol* 1998;8:1137-1139.
164. Dobrocky I, Seidl G, Grill F. MRI and CT features of hyperplastic callus in osteogenesis imperfecta tarda. *Eur Radiol* 1999;9:665-668.
165. Cho TJ, Moffat P. Osteogenesis imperfecta type V. In: Shapiro J, Byers P, Glorieux F, Sponseller P, editors. *Osteogenesis imperfecta: A translational approach to brittle bone disease*. 1st edition. London, UK: Academic Press. 2014.
166. Shaheen R, Alazami AM, Alshammari MJ, et al. Study of autosomal recessive osteogenesis imperfecta in Arabia reveals a novel locus defined by TMEM38B mutation. *J Med Genet* 2012;49:630-635.
167. Livesley PJ, McAllister JC, Catterall A. The treatment of progressive coxa vara in children with bone softening disorders. *Int Orthop* 1994;18:310-312.
168. Erlebacher A, Filvaroff EH, Gitelman SE, Derynck R. Toward a molecular understanding of skeletal development. *Cell* 1995;80:371-378.
169. Rauch F, Travers R, Parfitt AM, Glorieux F. Static and dynamic bone histomorphometry in children with osteogenesis imperfecta. *Bone* 2000;26:581-589.
170. Baldridge D, Schwarze U, Morello R, et al. CRTAP and LEPRE1 mutations in recessive osteogenesis imperfecta. *Human mutation* 2008;29:1435-1442.
171. Willaert A, Malfait F, Symoens S, et al. Recessive osteogenesis imperfecta caused by LEPRE1 mutations: clinical documentation and identification of the splice form responsible for prolyl 3-hydroxylation. *Journal of medical genetics* 2009;46:233-241.
172. Lapunzina P, Aglan M, Temtamy S, et al. Identification of a frameshift mutation in Osterix in a patient with recessive osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet* 2010;87:110-114.
173. Keupp K, Beleggia F, Kayserili H, et al. Mutations in WNT1 cause different forms of bone fragility. *Am J Hum Genet* 2013;92:565-574.
174. Fahiminiya S, Majewski J, Mort J, Moffat P, Glorieux F, Rauch F. Mutations in WNT1 are a cause of osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 2013;50:345-348.
175. Mendoza-Londono R, Fahiminiya S, Majewski J, et al. Recessive osteogenesis imperfecta caused by missense mutations in SPARC. *Am J Hum Genet* 2015;96:979-985.

176. Delany AM, Hankenson KD. Thrombospondin-2 and SPARC/osteonectin are critical regulators of bone remodeling. *J Cell Commun Signal* 2009;3:227-238.
177. Kaiser-Kupfer MI, McCain L, Shapiro JR, Podgor MJ, Kupfer C, Rowe D. Low ocular rigidity in patients with osteogenesis imperfecta. *Invest Ophthalmol* 1981;20:807-809.
178. Pedersen U, Bramsen T. Central corneal thickness in osteogenesis imperfecta and otosclerosis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1984;46:38-41.
179. Hartikka H, Kuurila K, Korkko J, et al. Lack of correlation between the type of COL1A1 or COL1A2 mutation and hearing loss in osteogenesis imperfecta patients. *Hum Mutat* 2004;24:147-154.
180. Migliaccio S, Barbaro G, Fornari R, et al. Impairment of diastolic function in adult patients affected by osteogenesis imperfecta clinically asymptomatic for cardiac disease: casualty or causality? *Int J Cardiol* 2009;131:200-203.
181. Criscitiello MG, Ronan Jr JA, Besterman EM, et al. Cardiovascular abnormalities in osteogenesis imperfecta. *Circulation* 1965;31:255-262.
182. Stein D, Kloster FE. Valvular heart disease in osteogenesis imperfecta. *Am Heart J* 1977;94:637-641.
183. White NJ, Winearls CG, Smith R. Cardiovascular abnormalities in osteogenesis imperfecta. *Am Heart J* 1983;106:1416.
184. Kalath S, Tsipouras P, Silver FH. Increased aortic root stiffness associated with osteogenesis imperfecta. *Ann Biomed Eng* 1987;15:91-99.
185. Eskola MJ, Niemela KO, Kuusinen PR, et al. Coronary artery dissection, combined aortic valve replacement and coronary bypass grafting in osteogenesis imperfecta. *Interac Cardiovasc Thorac Surg* 2002;1:83-85.
186. Matouk CC, Hanbidge A, Mandell DM, et al. Osteogenesis imperfecta, multiple intra-abdominal arterial dissections and a ruptured dissecting type intracranial aneurysm. *Interv Neuroradiol* 2011;17:371-375.
187. Bonita RE, IS C, Berko BA. Valvular heart disease in osteogenesis imperfecta: presentation of a case and review of the literature. *Echocardiography* 2010;27:69-73.
188. Radunovic Z, Wekre LL, Diep LM. Cardiovascular abnormalities in adults with osteogenesis imperfecta. *Am Heart J* 2011;161:523-529.
189. Katsura S, Hajime A, Norihiko T, et al. Myocardial involvement in patients with osteogenesis imperfecta. *Int Heart* 2012;53:75-77.
190. Dietz HC. Marfan syndrome. In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2001.

191. McDonnell NB, Gorman BL, Mandel KW, et al. Echocardiographic findings in classical and hypermobile Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet A* 2006;140:129-136.
192. Ju H, Dixon IM. Extracellular matrix and cardiovascular diseases. *Can J Cardiol* 1996;12:1259-1267.
193. Fung Y. Mechanical properties and active remodelling of blood vessels. *Biomechanics: mechanical properties of living tissues* 2nd ed. New York: Springer-Verlag; 1993. p. 321-60.
194. Dobrin PB. Physiology and pathophysiology of blood vessels. In: Sidway AN, Sumpio BE, DePalma RG, editors. *The basic science of vascular disease*. Armonk, New York: Futura Publishing Company Inc; 1997. p. 69-105.
195. Pfeiffer BJ, Franklin CL, Hsieh FH, al e. Alpha 2 (1) collagen deficient oim mice have altered biomechanical integrity, collagen content and collagen cross linking of their thoracic aorta. *Matrix Biol* 2005;24:451-458.
196. Devereux RB, Brown WT, Kramer-Fox R, Sachs I. Inheritance of mitral valve prolapse: effect of age and sex on gene expression. *Ann Intern Med* 1982;97:826.
197. Strahan NV, Murphy EA, Fortuin NJ, Come PC, Humphries JO. Inheritance of the mitral valve prolapse syndrome: discussion of a three-dimensional penetrance model. *Am J Med* 1983;74:967.
198. Hickey AJ, Wolfers J, Wilcken D. Mitral valve prolapse: prevalence in an Australian population. *Med J Aust* 1981;1:31.
199. Devereux RB, Kramer-Fox R, Lutas EM, et al. Association of mitral valve prolapse with mitral regurgitation, ruptured chordae and infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1985 5:504 (abst).
200. Bryhn M, Persson S. The prevalence of mitral valve prolapse in healthy men and women in Sweden: an echocardiographic study. *Acta Med Scand* 1984;215:157.
201. Pyeritz RE, McKusick VA. The Marfan syndrome: diagnosis and management. *N Engl J Med* 1979;300:772.
202. Gerlach PA, Rosenweig J, Ramanathan KB. Successful aortic valve replacement in osteogenesis imperfecta: with special emphasis on perioperative management. *Can J cardiol* 1987;3:132-135.
203. Zegdi R, N DA, Fornes P, et al. Aortic valve surgery in osteogenesis imperfect: report of two cases and review of the literature. *J Heart Valve Dis* 1998;7:510-514.
204. Byra P, Chillag S, Petit S. Osteogenesis imperfecta and aortic dissection. *Am J Med Sci* 2008;336:70-72.
205. GS C, Cassivi SD, Carey CF, et al. Double valve replacement in a patient with osteogenesis imperfecta. *J Heart Valve Dis* 2012;11:751-754.

206. Wong RS, Follis FM, Shively BK, et al. Osteogenesis imperfecta and cardiovascular diseases. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1439-1443.
207. Vetter U, Maierhofer B, Müller M, et al. Osteogenesis imperfecta in childhood: cardiac and renal manifestations. *Eur J Pediatr* 1989;149:184-187.
208. Hamdollah K, Homa I, Gholamhossein A, Zohreh K, Gholamhossein A, Ali-Mohammad S. Cardiovascular Involvement in Children with Osteogenesis Imperfecta. *Iran J Pediatr* 2013;23:513-518.
209. Rush ET, Li L, Goodwin JL, et al. Echocardiographic phenotype in osteogenesis imperfecta varies with disease severity. *Heart* 2017;103:443-448.
210. Eufemia P, Celli M, Versacci P, et al. Ebstein's anomaly in a child with osteogenesis imperfecta type I. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2011;8:50-51.
211. Radunovic Z, Wekre LL, Steine K. Right ventricular and pulmonary arterial dimentions in adult with osteogenesis imperfecta. *Am J Cardiol* 2012;109:1807-1813.
212. Mayer SA, Rubin BS, Starman BJ, Byers PH. Spontaneous multivessel cervical artery dissection in a patient with a substitution of alanine for glycine (G13A) in the alpha-1(I) chain of type I collagen. *Neurology* 1996;47:552-556.
213. Singer RB, Ogston SA, Paterson CR. Mortality in various types of osteogenesis imperfecta. *J Insur Med* 2001;33:216-220.
214. LoMauro A, Pochintesta S, Romei M, et al. Rib cage deformities alter respiratory muscle action and chest wall function in patients with severe osteogenesis imperfecta. *PloS one* 2012;7:e35965.
215. Thiele F, Cohrs CM, Flor A, et al. Cardiopulmonary dysfunction in the Osteogenesis imperfecta mouse model *Aga2* and human patients are caused by bone-independent mechanisms. *Hum Mol Genet* 2012;21:3535-3545.
216. Riedner ED, Levin LS, Holliday MJ. Hearing patterns in dominant osteogenesis imperfecta. *Arch Otolaryng* 1980;106:737-740.
217. Pedersen U. Hearing loss in patients with osteogenesis imperfecta. A clinical and audiological study of 201 patients. *Scand Audiol* 1984;13:67-74.
218. Kuurila K, Kaitila I, Johansson R, Grénman R. Hearing loss in Finnish adults with osteogenesis imperfecta: a nationwide survey. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002;111:939-946.
219. Swinnen FK, Coucke PJ, De Paepe AM, et al. Osteogenesis Imperfecta: the audiological phenotype lacks correlation with the genotype. *Orphanet J Rare Dis* 2011;29:88.
220. Shapiro JR, Pikus A, Weiss G, Rowe DW. Hearing and middle ear function in osteogenesis imperfecta *JAMA* 1982;247:2120-2126.

221. Paterson CR, Monk EA, McAllion SJ. How common is hearing impairment in osteogenesis imperfecta? *J Laryngol Otol* 2001;115:280-282.
222. Shea JJ, Postma DS. Findings and long-term surgical results in the hearing loss of osteogenesis imperfecta. *Arch Otolaryng* 1982;108:467-470.
223. Swinnen FK, De Leenheer EM, Coucke PJ, Cremers CW, Dhooge IJ. Stapes surgery in osteogenesis imperfecta: retrospective analysis of 34 operated ears. *Audiol Neurotol* 2012;17:198-206.
224. Kuurila K, Pynnönen S, Grénman R. Stapes surgery in osteogenesis imperfecta in Finland. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004;113:187-193.
225. Rotteveel LJ, Beynon AJ, Mens LH, Snik AF, Mulder JJ, Mylanus EA. Cochlear implantation in 3 patients with osteogenesis imperfecta: imaging, surgery and programming issues. *Audiol Neurotol* 2008;13:73-85.
226. Streubel SO, Lustig LR. Cochlear implantation in patients with osteogenesis imperfecta. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;132:735-740.
227. Kuurila K, Kentala E, Karjalainen S, et al. Vestibular dysfunction in adult patients with osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet* 2003;120A:350-358.
228. Sawin PD, Menezes AH. Basilar invagination in osteogenesis imperfecta and related osteochondrodysplasias: medical and surgical management. *J Neurosurg* 1997;86:950-960.
229. Rao S, Patel A, Schildhauer T. Osteogenesis imperfecta as a differential diagnosis of pathologic burst fractures of the spine. A case report. *Clin Orthop* 1993;289:113-117.
230. Lubicky JP. The spine in osteogenesis imperfecta. In: Weinstein SL, editor. *The pediatric spine: principles and practice*. New York (NY): Raven Press; 1994. p. 943-58.
231. Hayes M, Parker G, Ell J, Sillence D. Basilar impression complicating osteogenesis imperfecta type IV: the clinical and neuroradiological findings in four cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:357-364.
232. Bhangoo RS, Crockard HA. Transmaxillary anterior decompressions in patients with severe basilar impression. *Clin Orthop* 1999;359:115-125.
233. Arponen H, Mäkitie O, Haukka J, et al. Prevalence and natural course of craniocervical junction anomalies during growth in patients with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2012;27:1142-1149.
234. Pozo JL, Crockard HA, Ransford AO. Basilar impression in osteogenesis imperfecta. A report of three cases in one family. *J Bone Joint Surg Br* 1984;66:233-238.

235. Sillence DO, Wilson M, Morley K, Onikul E, Kozlowski K, Ell J. Basilar impression complicating osteogenesis imperfecta: natural history and correlation with OI type. In: Proceedings of the Fifth International Conference on Osteogenesis Imperfecta; 1993 Sep 27-30; Oxford, UK. p. 139-141.
236. Tosi LL. Osteogenesis imperfecta. *Curr Opin Pediatr* 1997;9:94-99.
237. Kovero O, Pynnonen S, Kuurila-Svahn K, Kaitila I, Waltimo-Sirén J. Skull base abnormalities in osteogenesis imperfecta: a cephalometric evaluation of 54 patients and 108 control volunteers. *J Neurosurg* 2006;105:361-370.
238. Pearce JMS. Platybasia and basilar invagination. *Eur Neurol* 2007;58:62-64.
239. Botelho RV, Ferreira ED. Angular craniometry in craniocervical junction malformation. *Neurosurg Rev* 2013;36:603-610.
240. Copley LA, Dormans JP. Cervical spine disorders in infants and children. *J Am Acad Orthop Surg* 1998;6:204-214.
241. Harkey HL, Crockard AH, Stevens JM, Smith R, Ransford AO. The operative management of basilar impression in osteogenesis imperfecta. *Neurosurgery* 1990;27:782-786.
242. Hanscom DA, Bloom BA. The spine in osteogenesis imperfecta. *Orthop Clin North Am* 1988;19:449-458.
243. Cheung MS, Arponen H, Roughley P, et al. Cranial base abnormalities in osteogenesis imperfecta: phenotypic and genotypic determinants. *J Bone Miner Res* 2011;26:405-413.
244. Arponen H, Vuorimies I, Haukka J, Valta H, Waltimo-Sirén J, Mäkitie O. Cranial base pathology in pediatric osteogenesis imperfecta patients treated with bisphosphonates. *J Neurosurg Pediatr* 2015;15:313-320.
245. Khandanpour N, Connolly DJ, Raghavan A, Griffiths PD, Hoggard N. Craniospinal abnormalities and neurologic complications of osteogenesis imperfecta: imaging overview. *Radiographics* 2012;32:2101-2112.
246. Eddeine HS, Dafer RM, Schneck MJ, Biller J. Bilateral subdural hematomas in an adult with osteogenesis imperfecta. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2009;18:313-315.
247. Hathaway WE, Solomons CC, Ott JE. Platelet function and pyrophosphates in osteogenesis imperfecta. *Blood* 1972;39:500-509.
248. Albayram S, Kizilkilic O, Yilmaz H, Tuysuz B, Kocer N, Islak C. Abnormalities in the cerebral arterial system in osteogenesis imperfecta. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:748-750.
249. Emery SC, Karpinski NC, Hansen L, Masliah E. Abnormalities in central nervous system development in osteogenesis imperfecta type II. *Pediatr Dev Pathol* 1999;2:124-130.

250. Sasaki-Adams D, Kulkarni A, Rutka J, Dirks P, Taylor M, Drake JM. Neurosurgical implications of osteogenesis imperfecta in children: report of 4 cases. *J Neurosurg Pediatr* 2008;1:229-236.
251. Brooks ML, Gall C, Wang AM, Schick R, Rumbaugh CL. Osteogenesis imperfecta associated with basilar impression and cerebral atrophy: a case report. *Comput Med Imaging Graph* 1989;13:363-367.
252. ter Berg JW, Goadsby PJ. Significance of atypical presentation of symptomatic SUNCT: a case report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:244-246.
253. Hansen B, Jemec GBE. The mechanical properties of skin in osteogenesis imperfecta. *Arch Derm* 2002;138:909-911.
254. Linde A, Goldberg M. Dentinogenesis. *Crit Rev Oral Biol Med* 1993;4:679-728.
255. Linde A, Lussi A, Crenshaw MA. Mineral induction by immobilized polyanionic proteins. *Calcif Tissue Int* 1989;44:286-295.
256. Butler WT. Dentin matrix proteins. *Eur J Oral Sci* 1998;106:204-210.
257. Hu JC, Simmer JP. Developmental biology and genetics of dental malformations. *Orthod Craniofac Res* 2007;10:45-52.
258. McKnight DA, P SH, Hart TC, et al. A comprehensive analysis of normal variation and disease-causing mutations in the human DSPP gene. *Hum Mutat* 2008;29:1392-1404.
259. Martin E, Shapiro JR. Osteogenesis imperfecta:epidemiology and pathophysiology. *Curr Osteoporos Rep* 2007;5:91-97.
260. Bailleul-Forestier I, Molla M, Verloes A, Berdal A. The genetic basis of inherited anomalies of the teeth. Part 1: clinical and molecular aspects of non-syndromic dental disorders. *Eur J Med Genet* 2008;51:273-291.
261. Bailleul-Forestier I, Berdal A, Vinckier F, de Ravel T, Fryns JP, Verloes A. The genetic basis of inherited anomalies of the teeth. Part 2: syndromes with significant dental involvement. *Eur J Med Genet* 2008;51:383-408.
262. Butler WT, Brunn JC, Qin C, Mckee MD. Extracellular Matrix Proteins and the Dynamics of Dentin Formation. *Connect Tissue Res* 2002;43:301-307.
263. Butler WT. Matrix macromolecules of bone and dentin. *Coll Relat Res* 1984;4:297-307.
264. Lukinmaa PL, Ranta H, Ranta K, Kaitila I, Hietanen J. Dental findings in osteogenesis imperfecta: II. Dysplastic and other developmental defects. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1987;7:127-135.
265. Petersen K, Wetzel WE. Recent findings in classification of osteogenesis imperfecta by means of existing dental symptoms. *ASDC J Dent Child* 1998;65:305-309.

266. Waltimo J, Ojanotko-Harri A, Lukinmaa PL. Mild forms of dentinogenesis imperfecta in association with osteogenesis imperfecta as characterized by light and transmission electron microscopy. *J Oral Pathol Med* 1996;25:256-264.
267. Shields ED, Bixler D, el-Kafrawy AM. A proposed classification for heritable human dentine defects with a description of a new entity. *Arch Oral Biol* 1973;18:543-553.
268. Pettiette MT, Wright JT, Trope M. Dentinogenesis imperfecta: endodontic implications. Case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;86:733-737.
269. Tanaka T, Murakami T. Radiological features of hereditary opalescent dentin. *Dentomaxillofac Radiol* 1998;27:251-253.
270. Lindau B, Dietz W, Lundgren T, Storhaug K, Noren JG. Discrimination of morphological findings in dentine from osteogenesis imperfecta patients using combinations of polarized light microscopy, microradiography and scanning electron microscopy. *Int J Paediatr Dent* 1999;9:253-261.
271. Schwartz S, Tsipouras P. Oral findings in osteogenesis imperfecta. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984;57:161-167.
272. Lukinmaa PL, Ranta H, Ranta K, Kaitila I. Dental findings in osteogenesis imperfecta: I. Occurrence and expression of type I dentinogenesis imperfecta. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1987a;7:115-125.
273. Malmgren B, Norgren S. Dental aberrations in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Acta Odontol Scand* 2002;60:65-71.
274. Malmgren B, Andersson K, Lindahl K, et al. Tooth agenesis in osteogenesis imperfecta related to mutations in the collagen type I genes. *Oral Dis* 2017;23:42-49.
275. de Onis M, Wijnhoven TMA, Onyango AW. Worldwide practices in child-growth monitoring. *J Pediatr* 2004;144:461-465.
276. Bridges N. Growth and puberty. *Medicine* 2013;41:600-603.
277. Hoover-Fong J, McGready J, Schulze K, Alade AY, Scott CI. A height-for-age growth reference for children with achondroplasia: Expanded applications and comparison with original reference data. *Am J Med Genet A* 2017;173:1226-1230.
278. Gawlik A, Gawlik T, Augustyn M, Woska W, Malecka-Tendera E. Validation of growth charts for girls with Turner syndrome. *Int J Clin Pract* 2006;60:150-155.
279. Zemel BS, Pipan M, Stallings VA, et al. Growth charts for children with Down syndrome in the United States. *Pediatrics* 2015;136:e1204-e1211.
280. Zeitlin L, Rauch F, Plotkin H, Glorieux FH. Height and weight development during four years of therapy with cyclical intravenous pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta types I, III, and IV. *Pediatrics* 2003;111:1030-1036.

281. Aglan MS, Zaki ME, Hosny L, El-Houssini R, Oteify G, Temtamy SA. Anthropometric measurements in Egyptian patients with osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet A* 2012;158(A):2714-2718.
282. Plotkin H. Growth in osteogenesis imperfecta. *Growth Genet Horm* 2007;23:17-23.
283. Graff K, Syczewska M. Developmental charts for children with osteogenesis imperfecta, type I (body height, body weight and BMI). *Eur J Pediatr* 2017;176:311-316.
284. Germain-Lee EL, Brennen FS, Stern D, et al. Cross-sectional and longitudinal growth patterns in osteogenesis imperfecta: implications for clinical care. *Pediatr Res* 2016;79:489-495.
285. Brizola E, McCarthy E, Shapiro JR. Bulbous epiphysis and popcorn calcification as related to growth plate differentiation in osteogenesis imperfecta. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2015;12:202-206.
286. Lui JC, Nilsson O, Baron J. Recent research on the growth plate: Recent insights into the regulation of the growth plate. *J Mol Endocrinol* 2014;53:T1-9.
287. Hoyer-Kuhn H, Höbing L, Cassens J, Schoenau E, Semler O. Children with severe Osteogenesis imperfecta and short stature present on average with normal IGF-I and IGFBP-3 levels. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016;29:813-818.
288. Marini JC, Bordenick S, Heavner G, et al. The growth hormone and somatomedin axis in short children with osteogenesis imperfecta. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:251-256.
289. Vieira NE, Marini JC, Hopkins E, Abrams SA, Yergey AL. Effect of growth hormone treatment on calcium kinetics in patients with osteogenesis imperfecta type III and IV. *Bone* 1999;25:501-505.
290. Marini JC, Hopkins E, Reing CM, et al. Growth hormone treatment trial of children with types III and IV osteogenesis imperfecta. Sixth International Conference on Osteogenesis Imperfecta 1996:19-21 Sep; Utrecht, The Netherlands.
291. Sillence D, Briody J, Ault J, et al. Factors which influence the efficacy of growth hormone in 15 children with osteogenesis imperfecta types I and IV. Sixth International Conference on Osteogenesis Imperfecta 1996:19–21 Sep; Utrecht, The Netherlands.
292. Sakkers R, Kok D, Engelbert R, et al. Skeletal effects and functional outcome with olpadronate in children with osteogenesis imperfecta: a 2-year randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2004;363:1427-1431.
293. Seikaly MG, Kopanati S, Salhab N, et al. Impact of alendronate on quality of life in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop* 2005;25:786-791.

294. Bishop N, Adami S, Ahmed SF, et al. Risedronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013;382:1424-1432.
295. 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;20:977-986.
296. Chagas CE, Roque JP, Santarosa Emo Peters B, Lazaretti-Castro M, Martini LA. Do patients with osteogenesis imperfecta need individualized nutritional support? *Nutrition* 2012;28:138-142.
297. Zambrano MB, Brizola ES, Refosco L, Giugliani R, Félix TM. Anthropometry, nutritional status, and dietary intake in pediatric patients with osteogenesis imperfecta. *J Am Coll Nutr* 2014;33:18-25.
298. Brizola E, Staub AL, Félix TM. Muscle strength, joint range of motion, and gait in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Pediatr Phys Ther* 2014;26:245-252.
299. Cropp GJ, Myers DN. Physiological evidence of hypermetabolism in osteogenesis imperfecta. *Pediatrics* 1972;49:375-391.
300. 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;339:947-952.
301. Astrom E, Soderhall S. Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child* 2002;86:356-364.
302. Marti B, Sirinelli D, Maurin L, Carpentier E. Wormian bones in a general paediatric population. *Diagn Interv Imaging* 2013;94:428-432.
303. Semler O, Cheung MS, Glorieux FH, Rauch F. Wormian bones in osteogenesis imperfecta: Correlation to clinical findings and genotype. *Am J Med Genet A* 2010;152A:1681-1687.
304. Boot AM, de Ridder MA, van d SI, Krenning EP, Keizer-Schrama SM. Peak bone mineral density, lean body mass and fractures. *Bone* 2010;46:336-341.
305. Zionts LE, Nash JP, Rude R, Ross T, NS S. Bone mineral density in children with mild osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg (Br)* 1995;77:143-147.
306. van der Sluis I, Muinck Keizer-Schrama SM. Osteoporosis in childhood: bone density of children in health and disease. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14:817-832.
307. Rauch F, Travers R, Plotkin H, Glorieux F. The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest* 2002;110:1293-1299.

308. Gordon CM, Leonard MB, Zemel BS, International Society for Clinical Densitometry. 2013 Pediatric Position Development Conference: executive summary and reflections. *J Clin Densitom* 2014;17:219-224.
309. Rennie L, Court-Brown CM, Mok JY, Beattie TF. The epidemiology of fractures in children. *Injury* 2007;38:913-922.
310. Pandya N, Baldwin K, Wolfgruber H, et al. Child Abuse and Orthopaedic Injury Patterns: Analysis at a Level I Pediatric Trauma Center. *J Pediatr Orthop* 2009;29:618-625.
311. Kemp A, Dunstan F, Harrison S, et al. Patterns of skeletal fractures in child abuse: systematic review. *BMJ* 2008;337:a1518.
312. Williams R, Connolly P. In children undergoing chest radiography what is the specificity of rib fractures for non-accidental injury? *Arch Dis Child* 2004;89:490-492.
313. Greeley CS, Donaruma-Kwoh M, Vettimattam M, Lobo C, Williard C, Mazur L. Fractures at Diagnosis in Infants and Children with Osteogenesis Imperfecta. *J Pediatr Orthop* 2013;33:32-36.
314. Bulloch B, Schubert C, Brophy P, et al. Cause and Clinical Characteristics of Rib Fractures in Infants. *Pediatrics* 2000;105:e48.
315. Schweich P, Fleisher G. Rib Fractures in Children. *Pediatric Emergency Care* 1985;1:187-189.
316. Goodman CA, Hornberger TA, Robling AG. Bone and skeletal muscle: Key players in mechanotransduction and potential overlapping mechanisms. *Bone* 2015;80:24-36.
317. Gillies AR, Lieber RL. Structure and function of the skeletal muscle extracellular matrix. *Muscle Nerve* 2011;44:318-331.
318. Huijing PA. Muscle as a collagen fiber reinforced composite: a review of force transmission in muscle and whole limb. *J Biomech* 1999;32:329-345.
319. Binder H, Conway A, Hason S et al. Comprehensive rehabilitation of the child with osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet* 1993;45:265-269.
320. Grafe I, Yang T, Alexander S et al. Excessive transforming growth factorbeta signaling is a common mechanism in osteogenesis imperfecta. *Nat Med* 2014;20:670-675.
321. Waning DL, Mohammad KS, Reiken S et al. Excess TGF-beta mediates muscle weakness associated with bone metastases in mice. *Nat Med* 2015;21:1262-1271.
322. Hoggarth CR, Bennett R, Daley-Yates PT. The pharmacokinetics and distribution of pamidronate for a range of doses in the mouse. *Calcif Tissue Int* 1991;49:416-420.
323. Palomo T, Glorieux FH, Schoenau E, Rauch F. Body composition in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr* 2016;169:232-237.

324. Hodges PW, Smeets RJ. Interaction between pain, movement, and physical activity: short-term benefits, long-term consequences, and targets for treatment. *Clin J Pain* 2015;31:97-107.
325. Yong-Hing K, MacEwen GD. Scoliosis associated with osteogenesis imperfecta. Results of treatment. *J Bone Joint Surg Br* 1982;64:36-43.
326. Beighton P, Spranger J, Versveld G. Skeletal complications in osteogenesis imperfecta. A review of 153 South African patients. *S Afr Med J* 1983;64:565-568.
327. Meyer S, Villarreal M, Ziv I. A three-level fracture of the axis in a patient with osteogenesis imperfecta. *Spine* 1986;11:505-506.
328. Rask MR. Spondylolisthesis resulting from osteogenesis imperfecta. Report of a case. *Clin Orthop* 1979;139:164-166.
329. Benson DR, Donaldson DH, Millar EA. The spine in osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Am* 1978;60:925-929.
330. Stoltz MR, Dietrich SL, Marshall GJ. Osteogenesis imperfecta. Perspective. *Clin Orthop* 1989;242:120-136.
331. Kocher MS, Shapiro F. Osteogenesis imperfecta. *J Am Acad Orthop Surg* 1998;6:225-236.
332. Lubicky JP. Spinal deformity in osteogenesis imperfecta. In: Program and abstract book. Proceedings of the Seventh International Conference on Osteogenesis imperfecta; 1999 Aug 29 - Sep 1; Montreal, Canada. Invited lecture I-13. Available at: <http://www.geocities.com/CapeCanaveral/Lab/3608/Lubicky.html>. Accessed: June 19, 2001. 1999.
333. Renshaw TS, Cook RS, Albright JA. Scoliosis in osteogenesis imperfecta. *Clin Orthop* 1979;145:163-167.
334. Sato A, Ouellet J, Muneta T, Glorieux FH, Rauch F. Scoliosis in osteogenesis imperfecta caused by COL1A1/COL1A2 mutations - genotype-phenotype correlations and effect of bisphosphonate treatment. *Bone* 2016;86:53-57.
335. Norimatsu H, Mayuzumi T, Takahashi H. The development of the spinal deformities in osteogenesis imperfecta. *Clin Orthop* 1982;162:20-25.
336. Arponen H, Mäkitie O, Waltimo-Sirén J. Association between joint hypermobility, scoliosis, and cranial base anomalies in paediatric Osteogenesis imperfecta patients: a retrospective cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord* 2014;15:428.
337. Anissipour AK, Hammerberg KW, Caudill A, et al. Behavior of scoliosis during growth in children with osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Am* 2014;96:237-243.
338. Watanabe G, Kawaguchi S, Matsuyama T, Yamashita T. Correlation of scoliotic curvature with Z-score bone mineral density and body mass index in patients with osteogenesis imperfecta. *Spine* 2007;32:E488–E494

339. Engelbert RH, Uiterwaal CS, van der Hulst A, Witjes B, Helders PJ, HE P. Scoliosis in children with osteogenesis imperfecta: influence of severity of disease and age of reaching motor milestones. *Eur Spine J* 2003;12:130-134.
340. Huystee PJ, Sakkers RJB, Pruijs HEH. Brace treatment for scoliosis in osteogenesis imperfecta, (im)possibilities. In: Program and abstract book. Proceedings of the Seventh International Conference on Osteogenesis imperfecta. 1999 Aug 29 - Sep 1; Montreal, Canada. Poster P-14.
341. Hensinger RN, Kanwaldeep SS. Complications of spine surgery in children. In: Epps CH Jr, Bowen JR, editors. Complications in pediatric orthopaedic surgery. Philadelphia (PA): Lippincott; 1995. p. 116.
342. Birch JG. Osteogenesis imperfecta: orthopedic aspects. In: Uhthoff HK, editor. Current concepts in bone fragility. Proceedings of the 12th Applied Basic Science Course. 1985. Ottawa, Ontario, Canada. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; 1986. p. 221-225.
343. Livesley PJ, Webb Pj. Spinal fusion in situ in osteogenesis imperfecta. *Int Orthop* 1996;20:43-46.
344. Cristofaro RL, Hoek KJ, Bonnet CA, Brown JC. Operative treatment of spine deformity in osteogenesis imperfecta. *Clin Orthop* 1979;139:40-48.
345. Benson DR, Newman DC. The spine and surgical treatment in osteogenesis imperfecta. *Clin Orthop* 1981;159:147-153.
346. Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, KH N. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet* 1998;352:343-346.
347. Hsieh CT, Yeh GP, Wu HH, et al. Fetus with osteogenesis imperfecta presenting as increased nuchal translucency thickness in the first trimester. *J Clin Ultrasound* 2008;36:119-122.
348. Pepin M, Atkinson M, Starman BJ, Byers PH. Strategies and outcomes of prenatal diagnosis for osteogenesis imperfecta: a review of biochemical and molecular studies completed in 129 pregnancies. *Prenat Diagn* 1997;17:559-570.
349. Lygidakis NA, Smith R, Oulis CJ. Scanning electron microscopy of teeth in osteogenesis imperfecta type I. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;81:567-572.
350. Lund AM, Jensen BL, Nielsen LA, Skovby F. Dental manifestations of osteogenesis imperfecta and abnormalities of collagen I metabolism. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1998;18:30-37.
351. Bonadio J, Holbrook KA, Gelinas RE, Jacob J, Byers PH. Altered triple helical structure of type I procollagen in lethal perinatal osteogenesis imperfecta. *J Biol Chem* 1985;260:1734-1742.

352. Wenstrup RJ, Willing MC, Starman BJ, Byers PH. Distinct biochemical phenotypes predict clinical severity in nonlethal variants of osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet* 1990;46:975-982.
353. Pace JM, Wiese M, Drenguis AS, et al. Defective C-propeptides of the proalpha2(I) chain of type I procollagen impede molecular assembly and result in osteogenesis imperfecta. *J Biol Chem* 2008;283:16061-16067.
354. Korkko J, Annunen S, Pihlajamaa T, et al. Conformation sensitive gel electrophoresis for simple and accurate detection of mutations: comparison with denaturing gradient gel electrophoresis and nucleotide sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:1681-1685.
355. Bardai G, Moffatt P, Glorieux FH, Rauch F. DNA sequence analysis in 598 individuals with a clinical diagnosis of osteogenesis imperfecta: diagnostic yield and mutation spectrum. *Osteoporos Int* 2016;27:3607-3613.
356. 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.
357. Zarate YA, Clingenpeel R, Sellars EA, et al. COL1A1 and COL1A2 sequencing results in cohort of patients undergoing evaluation for potential child abuse. *Am J Med Genet A* 2016;170:1858-1862.
358. Grover M, Campeau PM, Lietman CD, et al. Osteogenesis imperfecta without features of type V caused by a mutation in the IFITM5 gene. *Bone Miner Res* 2013;28:2333-2337.
359. Cheung MS, Glorieux FH, Rauch F. Natural history of hyperplastic callus formation in osteogenesis imperfecta type V. *J Bone Miner Res* 2007;22:1181-1186.
360. Fassier AM, Rauch F, Aarabi M, Janelle C, Fassier F. Radial head dislocation and subluxation in osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89:2694-2704.
361. Faqeih E, Roughley P, FH G, Rauch F. Osteogenesis imperfecta type III with intracranial hemorrhage and brachydactyly associated with mutations in exon 49 of COL1A2. *Am J Med Genet A* 2009;149A:461-465.
362. Kishta W, Abduljabbar FH, Gdalevitch M, Rauch F, Hamdy R, Fassier F. Hip dysplasia in children with osteogenesis imperfecta: association with collagen type I C-propeptide mutations. *J Pediatr Orthop* 2015; [Epub ahead of print].
363. Semler O, Netzer C, Hoyer-Kuhn H, Becker J, Eysel P, Schoenau E. First use of the RANKL antibody denosumab in osteogenesis imperfecta type VI. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2012;12:183-188.
364. Hoyer-Kuhn H, Netzer C, Koerber F, Schoenau E, Semler O. Two years' experience with denosumab for children with osteogenesis imperfecta type VI. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:145.

365. Sule G, Campeau PM, Zhang VW, et al. Next-generation sequencing for disorders of low and high bone mineral density. *Osteoporos Int* 2013;24:2253-2259.
366. Rauch F, Lalic L, Glorieux FH, Moffatt P, Roughley P. Targeted sequencing of a pediatric metabolic bone gene panel using a desktop semiconductor next-generation sequencer. *Calcif Tissue Int* 2014;95:323-331.
367. Mornet E, Nunes M. Hypophosphatasia. GeneReviews® [Internet] Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al, editors Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017 Initial Posting: November 20, 2007; Last Update: February 4, 2016.
368. Smith M, Weiss MJ, Griffin CA, et al. Regional assignment of the gene for human liver/bone/kidney alkaline phosphatase to chromosome 1p36.1-p34. *Genomics* 1988;2:139-143.
369. Whyte MP. Hypophosphatasia: An overview for 2017. *Bone* 2017;102:15-25.
370. Tavormina PL, Shiang R, Thompson LM, et al. Thanatophoric dysplasia (types I and II) caused by distinct mutations in fibroblast growth factor receptor 3. *Nature Genet* 1995;9:321-328.
371. Keats TE, Riddervold HO, Michaelis LL. Thanatophoric dwarfism. *Am J Roentgen Radium Ther Nucl Med* 1970;108:473-480.
372. Schild RL, Hunt GH, Moore J, Davies H, Horwell DH. Antenatal sonographic diagnosis of thanatophoric dysplasia: a report of three cases and a review of the literature with special emphasis on the differential diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynec* 1996;8:62-67.
373. Foster JW, Dominguez-Steglich MA, Guioli S, et al. Campomelic dysplasia and autosomal sex reversal caused by mutations in an SRY-related gene. *Nature* 1994;372:525-530.
374. Matsushita M, Kitoh H, Kaneko H, et al. A novel SOX9 H169Q mutation in a family with overlapping phenotype of mild campomelic dysplasia and small patella syndrome. *Am J Med Genet* 2013;161A:2528-2534.
375. Cameron FJ, Sinclair AH. Mutations in SRY and SOX9: testis-determining genes. *Hum Mutat* 1997;9:388-395.
376. Hastbacka J, de la Chapelle A, Mahtani MM, et al. The diastrophic dysplasia gene encodes a novel sulfate transporter: positional cloning by fine-structure linkage disequilibrium mapping. *Cell* 1994;78:1073-1087.
377. Bonafé L, Mittaz-Crettol L, Ballhausen D, Superti-Furga A. Achondrogenesis Type 1B. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al, editors GeneReviews® [Internet] Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017.
378. Nimkin K, Kleinman PK. Imaging of child abuse. *Radiol Clin North Am* 2001;39:843-864.

379. Marlowe A, Pepin MG, Byers PH. Testing for osteogenesis imperfecta in cases of suspected non- accidental injury. *J Med Genet* 2002;39:382-386.
380. Steiner RD, Pepin M, Byers PH. Studies of collagen synthesis and structure in the differentiation of child abuse from osteogenesis imperfecta. *J Pediatr* 1996;128:542-547.
381. McPherson E, Clemens M. Bruck syndrome (osteogenesis imperfecta with congenital joint contractures): review and report on the first North American case. *Am J Med Genet* 1997;70:28-31.
382. Eyre DR, Weis MA. Bone collagen: new clues to its mineralization mechanism from recessive osteogenesis imperfecta. *Calcif Tissue Int* 2013;93:338-347.
383. Gong Y, Slee RB, Fukai N, et al. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell* 2001;107:513-523.
384. Gong Y, Vikkula M, Boon L, et al. Osteoporosis-pseudoglioma syndrome, a disorder affecting skeletal strength and vision, is assigned to chromosome region 11q12-13. *Am J Hum Genet* 1996;59:146-151.
385. Neuhauser G, Kaveggia EG, Opitz JM. Autosomal recessive syndrome of pseudogliomatous blindness, osteoporosis and mild mental retardation. *Clin Genet* 1976;9:324-332.
386. Beighton P, Winship I, Behari D. The ocular form of osteogenesis imperfecta: a new autosomal recessive syndrome. *Clin Genet* 1985;28:69-75.
387. Frontali M, Dallapiccola B. Osteoporosis-pseudoglioma syndrome and the ocular form of osteogenesis imperfecta. (Letter). *Clin Genet* 1986;29:262
388. Beighton P. Osteoporosis-pseudoglioma syndrome. (Letter). *Clin Genet* 1986;29:263.
389. Cohen MMJr. Craniosynostosis update 1987. *Am J Med Genet* 1988;Suppl 4:99-148.
390. Amor DJ, Savarirayan R, Schneider S, Bankier A. New case of Cole-Carpenter syndrome. *Am J Med Genet* 2000;92:273-277.
391. Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *Am J Med Genet Part A* 2011;155A:943-968.
392. Rauch F, Fahiminiya S, Majewski J, et al. Cole-Carpenter syndrome is caused by a heterozygous missense mutation in P4HB. *Am J Hum Genet* 2015;96:425-431.
393. Benham AM. The protein disulfide isomerase family: key players in health and disease. *Antioxid Redox Signal* 2012;16:781-789.
394. Myllyharju J. Prolyl 4-hydroxylases, key enzymes in the synthesis of collagens and regulation of the response to hypoxia, and their roles as treatment targets. *Ann Med* 2008;40:402-417.

395. Brennan AM, Pauli RM. Hajdu-Cheney syndrome: evolution of phenotype and clinical problems. *Am J Med Genet* 2001;100:292-310.
396. Simpson MA, Irving MD, Asilmaz E, et al. Mutations in NOTCH2 cause Hajdu-Cheney syndrome, a disorder of severe and progressive bone loss. *Nature Genet* 2011;43:303-305.
397. Isidor B, Lindenbaum P, Pichon O, et al. Truncating mutations in the last exon of NOTCH2 cause a rare skeletal disorder with osteoporosis. *Nature Genet* 2011;43:306-308.
398. Bamatter F, Franceschetti A, Klein D, Sierro A. Gerodermie osteodysplastique hereditaire. *Ann Pediat* 1950;174:126-127.
399. Hennies HC, Kornak U, Zhang H, et al. Geroderma osteodysplastica is caused by mutations in SCYL1BP1, a Rab-6 interacting golgin. *Nature Genet* 2008;40:1410-1412.
400. Newman WG, Clayton-Smith, Metcalfe K, et al. Geroderma osteodysplastica maps to a 4 Mb locus on chromosome 1q24. *Am J Med Genet* 2008;146A:3034-3037.
401. Dent CE, Friedman M. Idiopathic juvenile osteoporosis. *Quart J Med* 1965;34:177-210.
402. Engelbert RH, Uiterwaal CS, Gerver WJ, van der Net JJ, Pruijs HE, Helders PJ. Osteogenesis imperfecta in childhood: impairment and disability. A prospective study with 4-year follow-up. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85:772-778.
403. Montpetit K, Dahan-Oliel N, Ruck-Gibis J, Fassier F, Rauch F, Glorieux F. Activities and participation in young adults with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Rehabil Med* 2011;4:13-22.
404. Sousa T, Bompadre V, White KK. Musculoskeletal functional outcomes in children with osteogenesis imperfecta: associations with disease severity and pamidronate therapy. *J Pediatr Orthop* 2014;34:118-122.
405. Fleisch H, Russell RG, Francis MD. Diphosphonates inhibit hydroxyapatite dissolution in vitro and bone resorption in tissue culture and in vivo. *Science* 1969;165:1262-1264.
406. Papapoulos SE. Bisphosphonate actions: physical chemistry revisited. *Bone* 2006;38:613-616.
407. Russell RG. Bisphosphonates: mode of action and pharmacology. *Pediatrics* 2007;119 Suppl 2:S150-162. Review.
408. Srivastava T, Alon US. The role of bisphosphonates in diseases of childhood. *Eur J Pediatr* 2003;162:735-751.
409. Cremers SC, Pillai G, Papapoulos SE. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of bisphosphonates: use for optimisation of intermittent therapy for osteoporosis. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:551-70. Review.
410. Papapoulos SE, Cremers SC. Prolonged bisphosphonate release after treatment in children. *N Engl J Med* 2007;356:1075-1076.

411. Robinson RE, Nahata MC, Hayes JR, Batisky DL, Bates CM, Mahan JD. Effectiveness of pretreatment in decreasing adverse events associated with pamidronate in children and adolescents. *Pharmacotherapy* 2004;24:195-197.
412. Li M, Xia WB, Xing XP, et al. Benefit of infusions with ibandronate treatment in children with osteogenesis imperfecta. *Chin Med J (Engl)* 2011;124:3049-3053.
413. George S, Weber DR, Kaplan P, Hummel K, Monk HM, Levine MA. Short-term safety of zoledronic acid in young patients with bone disorders: an extensive institutional experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:4163-4171.
414. Kumar C, Panigrahi I, Somasekhara Aradhya A, Meena BL, Khandelwal N. Zoledronate for osteogenesis imperfecta: evaluation of safety profile in children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016;29:947-952.
415. Munns CF, RajabMH, Hong J, et al. Acute phase response and mineral status following low dose intravenous zoledronic acid in children. *Bone* 2007;41:366-370.
416. Trivedi S, Al-Nofal A, Kumar S, Tripathi S, Kahoud RJ, Tebben PJ. Severe non-infective systemic inflammatory response syndrome, shock, and end-organ dysfunction after zoledronic acid administration in a child. *Osteoporos Int* 2016;27:2379-2382.
417. Munns CF, Rauch F, Mier RJ, Glorieux FH. Respiratory distress with pamidronate treatment in infants with severe osteogenesis imperfecta. *Bone* 2004;35:231-234.
418. Olson JA. Respiratory failure during infusion of pamidronate in a 3 year-old male with osteogenesis imperfecta: a case report. *J Pediatr Rehabil Med* 2014;7:155-158.
419. Fraunfelder FW. Ocular side effects associated with bisphosphonates. *Drugs Today (Barc)* 2003;39:829-835.
420. Henedige AA, Jayasinghe J, Khajeh J, Macfarlane TV. Systematic review on the incidence of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw in children diagnosed with osteogenesis imperfecta. *J Oral Maxillofac Res* 2014;4:e1.
421. Bhatt RN, Hibbert SA, Munns CF. The use of bisphosphonates in children: review of the literature and guidelines for dental management. *Aust Dent J* 2014;59:9-19.
422. Munns CF, Rauch F, Zeitlin L, Fassier F, Glorieux FH. Delayed osteotomy but not fracture healing in pediatric osteogenesis imperfecta patients receiving pamidronate. *J Bone Miner Res* 2004;19:1779-1786.
423. Anam EA, Rauch F, Glorieux FH, Fassier F, Hamdy R. Osteotomy healing in children with osteogenesis imperfecta receiving bisphosphonate treatment. *J Bone Miner Res* 2015;30:1362-1368.

424. Meier RP, Ing Lorenzini K, Uebelhart B, Stern R, Peter RE, Rizzoli R. Atypical femoral fracture following bisphosphonate treatment in a woman with osteogenesis imperfecta—a case report. *Acta Orthop* 2012;83:548-550.
425. Manolopoulos KN, West A, Gittoes N. The paradox of prevention—bilateral atypical subtrochanteric fractures due to bisphosphonates in osteogenesis imperfecta. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:871-872.
426. Etxebarria-Foronda I, Carpintero P. An atypical fracture in male patient with osteogenesis imperfecta. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2015;12:278-281.
427. Vasanwala RF, Sanghrajka A, Bishop NJ, Hogler W. Recurrent proximal femur fractures in a teenager with osteogenesis imperfecta on continuous bisphosphonate therapy: are we overtreating? . *J Bone Miner Res* 2016;31:1449-1454.
428. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2014;29:1-23.
429. Dent JA, Paterson CR. Fractures in early childhood: osteogenesis imperfecta or child abuse? . *J Pediatr Orthop* 1991;11:184-86.
430. Liens D, Delmas PD, Meunier PJ. Long-term effects of intravenous pamidronate in fibrous dysplasia of bone. *Lancet* 1994;343:953-954.
431. Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, Basel D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev* 2016.
432. Hald JD, Evangelou E, Langdahl BL, Ralston SH. Bisphosphonates for the prevention of fractures in osteogenesis imperfecta: meta-analysis of placebo-controlled trials. *J Bone Miner Res* 2015;30:929-933.
433. Rijks EB, Bongers BC, Vlemmix MJ, et al. Efficacy and safety of bisphosphonate therapy in children with osteogenesis imperfecta: a systematic review. *Horm Res Paediatr* 2015;84:26-42.
434. Pataki A, Muller K, Green JR, Ma YF, Li QN, WS J. Effects of shortterm treatment with the bisphosphonates zoledronate and pamidronate on rat bone: a comparative histomorphometric study on the cancellous bone formed before, during, and after treatment. *Anat Rec* 1997;249:458-468.
435. Lepola VT, Hannuniemi R, Kippo K, Lauren L, Jalovaara P, Vaananen HK. Long-term effects of clodronate on growing rat bone. *Bone* 1996;18:191-196.
436. Land C, Rauch F, Munns CF, Sahebjam S, Glorieux FH. Vertebral morphometry in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: effect of intravenous pamidronate treatment. *Bone* 2006;39:901-906.
437. Semler O, Beccard R, Palmisano D, et al. Reshaping of vertebrae during treatment with neridronate or pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *Horm Res Paediatr* 2011;76:321-327.

438. Palomo T, Fassier F, Ouellet J, et al. Intravenous Bisphosphonate Therapy of Young Children With Osteogenesis Imperfecta: Skeletal Findings During Follow Up Throughout the Growing Years. *J Bone Miner Res* 2015;30:2150-2157.
439. Ward LM, Rauch F, Whyte MP, et al. Alendronate for the treatment of pediatric osteogenesis imperfecta: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:355-364.
440. Lindahl K, Kindmark A, Rubin CJ, et al. Decreased fracture rate, pharmacogenetics and BMD response in 79 Swedish children with osteogenesis imperfecta types I, III and IV treated with pamidronate. *Bone* 2016;87:11-18.
441. Zeitlin L, Rauch F, Travers R, Munns C, Glorieux FH. The effect of cyclical intravenous pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta type V. *Bone* 2006;38:13-20.
442. Albert C, Jameson J, Smith P, Harris G. Reduced diaphyseal strength associated with high intracortical vascular porosity within long bones of children with osteogenesis imperfecta. *Bone* 2014;66:121-130.
443. Weber M, Roschger P, Fratzl-Zelman N, et al. Pamidronate does not adversely affect bone intrinsic material properties in children with osteogenesis imperfecta. *Bone* 2006;39:616-622.
444. Montpetit K, Palomo T, Glorieux FH, Fassier F, Rauch F. Multidisciplinary treatment of severe osteogenesis imperfecta: functional outcomes at skeletal maturity. *Arch Phys Med Rehabil* 2015;96:1834-1839.
445. Rauch F, Plotkin H, Zeitlin L, Glorieux FH. Bone mass, size, and density in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: effect of intravenous pamidronate therapy. *J Bone Miner Res* 2003;18:610-614.
446. Rauch F, Travers R, Glorieux FH. Pamidronate in children with osteogenesis imperfecta: histomorphometric effects of long-term therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:511-516.
447. Rauch F, Munns C, Land C, Glorieux FH. Pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: effect of treatment discontinuation. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1268-1274.
448. Munns CF, Rauch F, Ward L, Glorieux FH. Maternal and fetal outcome after long-term pamidronate treatment before conception: a report of two cases. *J Bone Miner Res* 2004;19:1742-1745.
449. Cabar FR, Nomura RM, Zugaib M. Maternal and fetal outcome of pamidronate treatment before conception: a case report. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:344-345.
450. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756-765.

451. Boyce AM, Chong WH, Yao J, et al. Denosumab treatment for fibrous dysplasia. *J Bone Miner Res* 2012;27:1462-1470.
452. Hoyer-Kuhn H, Franklin J, Allo G, et al. Safety and efficacy of denosumab in children with osteogenesis imperfecta—a first prospective trial. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2016;16:24-32.
453. Wang HD, Boyce AM, Tsai JY, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on human growth plates. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:891-897.
454. Sutjandra L, Rodriguez RD, Doshi S, et al. Population pharmacokinetic meta-analysis of denosumab in healthy subjects and postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis. *Clin Pharmacokinet* 2011;50:793-807.
455. Setsu N, Kobayashi E, Asano N, et al. Severe hypercalcemia following denosumab treatment in a juvenile patient. *J Bone Miner Metab* 2016;34:118-122.
456. Orwoll ES, Shapiro J, Veith S, et al. Evaluation of teriparatide treatment in adults with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest* 2014;124:491-498.
457. Sinder BP, Eddy MM, Ominsky MS, Caird MS, Marini JC, Kozloff KM. Sclerostin antibody improves skeletal parameters in a *Brtl/+* mouse model of osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2013;28:73-80.
458. Jacobsen CM, Barber LA, Ayturk UM, et al. Targeting the LRP5 pathway improves bone properties in a mouse model of osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2014;29:2297-2306.
459. Grafe I, Alexander S, Yang T, et al. Sclerostin antibody treatment improves the bone phenotype of *Crtap(-/-)* mice, a model of recessive osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2016;31:1030-1040.
460. Roschger A, Roschger P, Keplingter P, et al. Bone. *Bone* 2014;66:182-188.
461. Glorieux FH, Devogelaer JP, Durigova M, et al. BPS804 Anti-Sclerostin Antibody in Adults With Moderate Osteogenesis Imperfecta: Results of a Randomized Phase 2a Trial. *J Bone Miner Res* 2017;32:1496-1504.
462. Li X, Zhang Y, Kang H, et al. Sclerostin binds to LRP5/6 and antagonizes canonical Wnt signaling. *J Biol Chem* 2005;280:19883-19887.
463. Nicol L, Wang Y, Smith R, et al. Serum Sclerostin Levels in Adults With Osteogenesis Imperfecta: Comparison With Normal Individuals and Response to Teriparatide Therapy. *J Bone Miner Res* 2018;33:307-315.
464. Reid IR. Short-term and long-term effects of osteoporosis therapies. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11:418-428.
465. Little DG, Peacock L, Mikulec K, et al. Combination sclerostin antibody and zoledronic acid treatment outperforms either treatment alone in a mouse model of osteogenesis imperfecta. *Bone* 2017;101:96-103.

466. Prockop DJ. Targeting gene therapy for osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 2004;350:2302-2304.
467. Chamberlain JR, Schwarze U, Wang PR, et al. Gene targeting in stem cells from individuals with osteogenesis imperfecta. *Science* 2004;303:1198-1201.
468. Horwitz EM, Prockop DJ, Gordon PL, et al. Clinical responses to bone marrow transplantation in children with severe osteogenesis imperfecta. *Blood* 2001;97:1227-1231.
469. Chamberlain JR, Deyle DR, Schwarze U, et al. Gene targeting of mutant COL1A2 alleles in mesenchymal stem cells from individuals with osteogenesis imperfecta. *Mol Ther* 2008;16:187-193.
470. Frost HM. Tetracycline-based histological analysis of bone remodeling. *Calcif Tissue Res* 1969;3:211-237.
471. Verborgt O, Gibson GJ, Schaffler MB. Loss of osteocyte integrity in association with microdamage and bone remodeling after fatigue in vivo. *J Bone Miner Res* 2000;15:60-67.
472. Nakashima T, Hayashi M, Fukunaga T, et al. Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression. *Nat Med* 2011;17:1231-1234.
473. Xiong J, Piemontese M, Onal M. Osteocytes, not Osteoblasts or Lining Cells, are the Main Source of the RANKL Required for Osteoclast Formation in Remodeling Bone. *PLoS One* 2015;10:e0138189.
474. Howard GA, Bottemiller BL, Turner RT, Rader JJ, DJ B. Parathyroid hormone stimulates bone formation and resorption in organ culture: evidence for a coupling mechanism. *Proc Natl Acad Sci* 1981;78:3204-3208.
475. Feng X, McDonald JM. Disorders of bone remodeling. *Annu Rev Pathol* 2011;6:121-145.
476. Sroga GE, Vashishth D. Effects of bone matrix proteins on fracture and fragility in osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2012;10:141-150.
477. Bonewald LF. Primer on the Metabolism of Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. Section 1, Chapter 4. Osteocytes. 7th edition, published by American Society of Bone and Mineral Research. 2011.
478. Kodama H, Nose M, Niida S, Yamasaki A. Essential role of macrophage colony-stimulating factor in the osteoclast differentiation supported by stromal cells. *J Exp Med* 1991;173:1291-1294.
479. Eyre DR, Koob TJ, Van Ness KP. Quantitation of hydroxypyridinium crosslinks in collagen by high-performance liquid chromatography. *Anal Biochem* 1984;137:380-388.
480. Hanson DA, Weis MA, Bollen AM, Maslan SL, Singer FR, Eyre DR. A specific immunoassay for monitoring human bone resorption: quantitation of type I collagen cross-linked N-telopeptides in urine. *J Bone Miner Res* 1992;7:1251-1258.

481. Fledelius C, Johnsen AH, Cloos PA, Bonde M, Qvist P. Characterization of urinary degradation products derived from type I collagen. Identification of a beta-isomerized Asp-Gly sequence within the C-terminal telopeptide (alpha1) region. *J Biol Chem* 1997;272:9755-9763.
482. Ebeling PR. Potential candidates for bone turnover markers - N-telopeptide cross-links of type I collagen (NTX). In: Eastell R, Baumann M, Hoyle NR, and Wiczorek L (eds.) *Bone markers: biochemical and clinical perspectives*, Martin Dunitz, London, pp. 27-38, 2001.
483. Scarnecchia L, Minisola S, Pacitti MT, et al. Clinical usefulness of serum tartrate-resistant acid phosphatase activity determination to evaluate bone turnover. *Scand J Clin Lab Invest* 1991;51:517-524.
484. Garnero P, Borel O, Byrjalsen I, et al. The collagenolytic activity of cathepsin K is unique among mammalian proteinases. *J Biol Chem* 1998;273:32347-32352.
485. Teitelbaum S. Bone resorption by osteoclasts. *Science* 2000;289:1504-1508.
486. Taylor AK, Lueken SA, Libanati C, Baylink DJ. Biochemical markers of bone turnover for the clinical assessment of bone metabolism. *Rheum Dis Clin North Am* 1994;20:589-607.
487. Garnero P, Gineyts E, Arbault P, Christiansen C, Delmas PD. Different effects of bisphosphonate and estrogen therapy on free and peptide-bound bone cross-links excretion. *J Bone Miner Res* 1995;10:641-649.
488. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, et al. Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerin (OPG): a mechanism by which OPG/OCIF inhibits osteoclastogenesis in vitro. *Endocrinology* 1998;139:1329-1337.
489. Anderson DM, Maraskovsky E, Billingsley WL, et al. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature* 1997;390:175-179.
490. Wong BR, Josien R, Lee SY, et al. TRANCE (tumor necrosis factor [TNF]-related activation-induced cytokine), a new TNF family member predominantly expressed in T cells, is a dendritic cell-specific survival factor. *J Exp Med* 1997;186:2075-2080.
491. Lacey DL, Timms E, Tan H-L, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998;93:165-176.
492. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:3597-3602.
493. Wong BR, Rho J, Arron J, et al. TRANCE is a novel ligand of the tumor necrosis factor receptor family that activates c-Jun N-terminal kinase in T cells. *The Journal of biological chemistry* 1997;272:25190-25194.

494. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, et al. A novel molecular mechanism modulating osteoclast differentiation and function. *Bone* 1999;25:109-113.
495. Kong YY, Feige U, Sarosi I, et al. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature* 1999;402:304-309.
496. Lum L, Wong BR, Joisen R, et al. Evidence for a role of a tumor necrosis factor- α (TNF- α)-converting enzyme-like protease in shedding of TRANCE, a TNF family member involved in osteoclastogenesis and dendritic cell survival. *J Biol Chem* 1999;274:13613-13618.
497. Walsh NC, Alexander KA, Manning CA, et al. Activated Human T Cells Express Alternative mRNA Transcripts Encoding a Secreted Form of RANKL. *Genes Immun* 2013;14:336-345.
498. O'Brien CA. Control of RANKL gene expression. *Bone* 2010;46:911-919.
499. Nakashima T, Kobayashi Y, Yamasaki S, et al. Protein expression and functional difference of membrane-bound and soluble receptor activator of NF-kappaB ligand: modulation of the expression by osteotropic factors and cytokines. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;275:768-775.
500. Vernal R, Dutzan N, Hernandez M, et al. High expression levels of receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand associated with human chronic periodontitis are mainly secreted by CD4⁺ T lymphocytes. *J Periodontol* 2006;77:1772-1780.
501. Farrugia AN, Atkins GJ, To LB, et al. Receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand expression by human myeloma cells mediates osteoclast formation in vitro and correlates with bone destruction in vivo. *Cancer research* 2003;63:5438-5445.
502. Gravallesse EM, Manning C, Tsay A, et al. Synovial tissue in rheumatoid arthritis is a source of osteoclast differentiation factor. *Arthritis and rheumatism* 2000;43:250-258.
503. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Gavriatopoulou M, Dimopoulos MA. Pathogenesis of bone disease in multiple myeloma: from bench to bedside. *Blood Cancer J* 2018;8:7.
504. Fata JE, Kong YY, Li J, et al. The osteoclast differentiation factor osteoprotegerin-ligand is essential for mammary gland development. *Cell* 2000;103:41-50.
505. Hsu H, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:3540-3545.
506. Nakagawa N, Kinosaki M, Yamaguchi K, et al. RANK is the essential signaling receptor for osteoclast differentiation factor in osteoclastogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;253:395-400.

507. Burgess TL, Qian Y, Kaufman S, et al. The ligand for osteoprotegerin (OPGL) directly activates mature osteoclasts. *J Cell Biol* 1999;145:527-538.
508. Aeschlimann D, Evans BA. The vital osteoclast: how is it regulated? *Cell Death Differ* 2004;11:Suppl 1:S5-7.
509. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997;89:309-319.
510. Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, et al. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature* 1999;397:315-323.
511. Gomez B Jr, Ardakani S, Ju J, et al. Monoclonal antibody assay for measuring bone-specific alkaline phosphatase activity in serum. *Clin Chem* 1995;41:1560-1566.
512. Gamero P, Delmas P. Assessment of the serum levels of bone alkaline phosphatase with a new immunoradiometric assay in patients with metabolic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1046-1053.
513. Hill CS, Wolfert RL. The preparation of monoclonal antibodies which react preferentially with human bone alkaline phosphatase and not liver alkaline phosphatase. *Clin Chim Acta* 1990;186:315-320.
514. Anastasilakis AD, Goulis DG, Polyzos SA, et al. Head-to-head comparison of risedronate vs. teriparatide on bone turnover markers in women with postmenopausal osteoporosis: a randomised trial. *Int J Clin Pract* 2008;62:919-924.
515. Parfitt AM, Simon LS, Villanueva AR, Krane SM. Procollagen type I carboxy-terminal extension peptide in serum as a marker of collagen biosynthesis in bone. Correlation with Iliac bone formation rates and comparison with total alkaline phosphatase. *J Bone Miner Res* 1987;2:427-436.
516. Gundberg CM. Osteocalcin. In: Eastell R, Baumann M, Hoyle NR, and Wiczorek L (eds.) *Bone markers: biochemical and clinical perspectives*, Martin Dunitz, London, pp. 65–72, 2001.
517. Lian JB, Gundberg CM. Osteocalcin. Biochemical considerations and clinical applications. *Clin Orthop Relat Res* 1988;226:267-291.
518. Ebeling P, Peterson J, Riggs B. Utility of type I procollagen propeptide assays for assessing abnormalities in metabolic bone diseases. *J Bone Miner Res* 1992;7:1243-1250.
519. Hannon R, Blumsohn A, Naylor K, Eastell R. Response of biochemical markers of bone turnover to hormone replacement therapy: impact of biological variability. *J Bone Miner Res* 1998;13:1124-1133.

520. Orum O, Hansen M, Jensen C, et al. Procollagen type I N-terminal propeptide (PINP) as an indicator of type I collagen metabolism: ELISA development, reference interval, and hypovitaminosis D induced hyperparathyroidism. *Bone* 1996;19:157-163.
521. Clowes J, Hannon R, Yap T, Hoyle N, Blumsohn A, Eastell R. Effect of feeding on bone turnover markers and its impact on biological variability of measurements. *Bone* 2002;30:886-890.
522. Knott L, Bailey AJ. Collagen cross-links in mineralizing tissues: a review of their chemistry, function, and clinical relevance. *Bone* 1998;22:181-187.
523. Eyre D. New biomarkers of bone resorption. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:470A.
524. Colwell A, Russell RG, Eastell R. Factors affecting the assay of urinary 3-hydroxy pyridinium crosslinks of collagen as markers of bone resorption. *Eur J Clin Invest* 1993;23:341-349.
525. Seibel MJ, Robins SP, Bilezikian JP. Urinary pyridinium crosslinks of collagen: specific markers of bone resorption in metabolic bone disease. *Trends Endocrinol Metab* 1992;3:263-270.
526. Robins SP. Pyridinium cross-links as bone resorption markers. In: Eastell R, Baumann M, Hoyle NR, and Wiczorek L (eds.) *Bone markers: biochemical and clinical perspectives*, Martin Dunitz, London, pp. 49-55, 2001.
527. Rosenquist C, Fledelius C, Christgau S, et al. Serum CrossLaps One Step ELISA. First application of monoclonal antibodies for measurement in serum of bone-related degradation products from C-terminal telopeptides of type I collagen. *Clin Chem* 1998;44:2281-2289.
528. Leary E, McLaughlin M, Swezey D, Foster A. Performance of β -Crosslaps/Serum on the Elecsys 2010 in comparison with six serum and urine bone resorption markers in microtiter assay format. *Clin Chem* 2000;46:A145.
529. Bonde M, Qvist P, Fledelius C, Riis BJ, Christiansen C. Immunoassay for quantifying type I collagen degradation products in urine evaluated. *Clin Chem* 1994;40:2022-2025.
530. Leary ET. C-telopeptides. In: Eastell R, Baumann M, Hoyle NR, and Wiczorek L (eds.) *Bone markers: biochemical and clinical perspectives*, Martin Dunitz, London, pp. 39-48, 2001.
531. Gineyts E, Cloos PA, Borel O, Grimaud L, Delmas PD, Garnero P. Racemization and isomerization of type I collagen C-telopeptides in human bone and soft tissues: assessment of tissue turnover. *Biochem J* 2000;345:481-485.

532. Devogelaer JP, Malghem J, Maldague B, Nagant de Deuxchaisnes C. Radiological manifestations of bisphosphonate treatment with APD in a child suffering from osteogenesis imperfecta. *Skeletal Radiol* 1987;16:360-363.
533. Rauch F, Plotkin H, Travers R, Zeitlin L, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta types I, III, and IV: effect of pamidronate therapy on bone and mineral metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:986-992.
534. Arikoski P, Silverwood B, Tillmann V, Bishop NJ. Intravenous pamidronate treatment in children with moderate to severe osteogenesis imperfecta: assessment of indices of dual-energy X-ray absorptiometry and bone metabolic markers during the first year of therapy. *Bone* 2004;34:539-546.
535. Land C, Rauch F, Travers R, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta type VI in childhood and adolescence: effects of cyclical intravenous pamidronate treatment. *Bone* 2007;40:638-644.
536. Kok DH, Sakkers RJ, Pruijs HE, Joosse P, Castelein RM. Bone mineral density in developing children with osteogenesis imperfecta: a longitudinal study with 9 years of follow-up. *Acta Orthop* 2013;84:431-436.
537. Höglér W, Yap F, Little D, et al. Short-term safety assessment in the use of intravenous zoledronic acid in children. *J Pediatr* 2004;145:701-704.
538. Johannesen J, Briody J, McQuade M, Little DG, Cowell CT, Munns CF. Systemic effects of zoledronic acid in children with traumatic femoral head avascular necrosis and Legg-Calve-Perthes disease. *Bone* 2009;45:898-902.
539. Brown JJ, Zacharin MR. Safety and efficacy of intravenous zoledronic acid in paediatric osteoporosis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009;22:55-63.
540. Zoledronic Acid 2008 {unpublished data only}. Food, Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation and Research. Statistical review and evaluation - clinical studies: Zometa (zoledronic acid) intravenous injection (i.v.) 4 mg lyophilized powder. Treatment of children with osteogenesis imperfecta (OI). <http://www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/developmentresources/ucm072901.pdf> (accessed 07 April 2014). NCT00063479. Bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00063479> (accessed 08 March 2013).
541. Glorieux FH, Bishop N, Bober, et al. Intravenous zoledronic acid compared to intravenous pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *Calcif Tissue Int* 2008;82:S85.
542. Panigrahi I, Das RR, Sharda S, Marwaha RK, Khandelwal N. Response to zoledronic acid in children with type III osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Metab* 2010;28:451-455.

543. Vuorimies I, Toiviainen-Salo S, Hero M, Mäkitie O. Zoledronic acid treatment in children with osteogenesis imperfecta. *Horm Res Paediatr* 2011;75:346-353.
544. Barros ER, Saraiva GL, de Oliveira TP, Lazaretti-Castro M. Safety and efficacy of a 1-year treatment with zoledronic acid compared with pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012;25:485-491.
545. Otaify GA, Aglan MS, Ibrahim MM, Elnashar M, El Banna RA, Temtamy SA. Zoledronic acid in children with osteogenesis imperfecta and Bruck syndrome: a 2-year prospective observational study. *Osteoporos Int* 2016;27:81-92.
546. Lv F, Liu Y, Xu X, et al. Zoledronic acid versus alendronate in the treatment of children with osteogenesis imperfecta: a 2-year clinical study. *Endocr Pract* 2018;24:179-188.
547. Maasalu K, Haviko T, Märtson A. Treatment of children with Osteogenesis imperfecta in Estonia. *Acta Paediatr* 2003;92:452-455.
548. Cho TJ, Choi IH, Chung CY, Yoo WJ, Park MS, Park YK. Efficacy of oral alendronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop* 2005;25:607-612.
549. Ward LM, Denker AE, Porras A, et al. Single-dose pharmacokinetics and tolerability of alendronate 35- and 70-milligram tablets in children and adolescents with osteogenesis imperfecta type I. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4051-4056.
550. DiMeglio LA, Peacock M. Two-year clinical trial of oral alendronate versus intravenous pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2006;21:132-140.
551. Lv F, Liu Y, Xu X, et al. Effects of long-term alendronate treatment on a large sample of pediatric patients with osteogenesis imperfecta. *Endocr Pract* 2016;22:1369-1376.
552. Bishop N, Harrison R, Ahmed F, et al. A randomized, controlled dose-ranging study of risedronate in children with moderate and severe osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2010;25:32-40.
553. Rauch F, Munns CF, Land C, Cheung M, Glorieux FH. Risedronate in the treatment of mild pediatric osteogenesis imperfecta: a randomized placebo-controlled study. *J Bone Miner Res* 2009;24:1281-1289.
554. Landsmeer-Beker EA, Massa GG, Maaswinkel-Mooy PD, van de Kamp JJ, Papapoulos SE. Treatment of osteogenesis imperfecta with the bisphosphonate olpadronate (dimethylaminohydroxypropylidene bisphosphonate). *Eur J Pediatr* 1997;156:792-794.
555. Cole WG. Olpadronate reduced fractures in children with osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86-A(11):2575.

556. Kok DH, Sakkers RJ, Janse AJ, et al. Quality of life in children with osteogenesis imperfecta treated with oral bisphosphonates (Olpadronate): a 2-year randomized placebo-controlled trial. *Eur J Pediatr* 2007;166:1155-1161.
557. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00131118. Efficacy and Safety of Zoledronic Acid in Children (1 -17 Years) With Severe Osteogenesis Imperfecta. Study Start Date: July 2004.
558. Χιώτης Δ, Τσίφτης Γ, Χατζησυμεών Μ, Μανιάτη-Χρηστίδη Μ, Κρίκος Ξ, Δάκου-Βουτετάκη Α. Ανάστημα και σωματικό βάρος ελληνοπαίδων ηλικίας 0-18 ετών (2000-2001) σύγκριση με δεδομένα μελέτης 1978-1979. *Δελτίο Α' Παιδιατρικής Κλινικής* 2003;50:136-156.
559. Χιώτης Δ, Κρίκος Ξ, Τσίφτης Γ, Χατζησυμεών Μ, Μανιάτη-Χρηστίδη Μ, Δάκου-Βουτετάκη Α. Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI) και ποσοστό παχυσαρκίας σε άτομα της ευρύτερης περιοχής Αθηνών, ηλικίας 0-18 ετών. *Δελτίο Α' Παιδιατρικής Κλινικής* 2004;51:139-154.
560. Falk MJ, Heeger S, Lynch KA, et al. Intravenous bisphosphonate therapy in children with osteogenesis imperfecta. *Pediatrics* 2003;111:573-578.
561. Chavassieux PM, Arlot ME, Reda C, Wei L, Yates AJ, Meunier PJ. Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis. *J Clin Invest* 1997;100:1475-1480.
562. Bravenboer N, Papapoulos SE, Holzmann P, Hamdy NA, Netelenbos JC, Lips P. Bone histomorphometric evaluation of pamidronate treatment in clinically manifest osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999;9:489-493.
563. Chavassieux PM, Arlot ME, Roux JP, et al. Effects of alendronate on bone quality and remodeling in glucocorticoid-induced osteoporosis: a histomorphometric analysis of transiliac biopsies. *J Bone Miner Res* 2000;15:754-762.
564. Boivin GY, Chavassieux PM, Santora AC, Yates J, Meunier PJ. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. *Bone* 2000;27:687-694.
565. 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;99:1834-1840.
566. Mezquita-Raya P, de la Higuera M, García DF, et al. The contribution of serum osteoprotegerin to bone mass and vertebral fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2005;16:1368-1374.
567. Schett G, Kiechl S, K R, et al. Soluble RANKL and risk of nontraumatic fracture. *JAMA* 2004;291:1108-1113.

568. Brunetti G, Papadia F, Tummolo A, et al. Impaired bone remodeling in children with osteogenesis imperfecta treated and untreated with bisphosphonates: the role of DKK1, RANKL, and TNF- α . *Osteoporos Int* 2016;27:2355-2365.