

KURS Z ZAKRESU METABOLOMIKI I PROTEOMIKI
Metabolizm kostny

Złamania kości- objaw genetycznie uwarunkowanych chorób układu kostnego

Dr hab. n. med. Elżbieta Jakubowska-Pietkiewicz

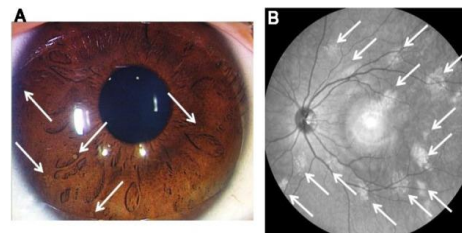
Klinika Pediatrii, Patologii Noworodka i Chorób Metabolicznych Kości
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Neurofibromatoza typu I (NF1)

- fakomatoza dziedziczona autosomalnie dominująco – mutacja NF1
- Palmy typu cafe-au-lait, nerwiakowłokniaki, piegi, guzki Lisch, glejak n. II, NF u krewnych, zmiany kostne
- Częstość występowania - 1:3000
- Neurofibromina wpływa na funkcje osteoblastów, hamuje różnicowanie osteoklastów
- 1/3 pacjentów ma zmiany kostne

Objawy kostne:

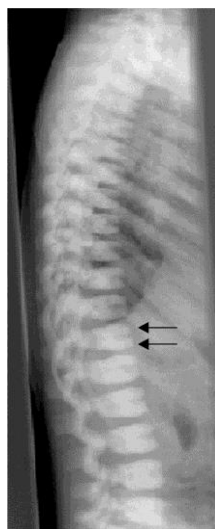
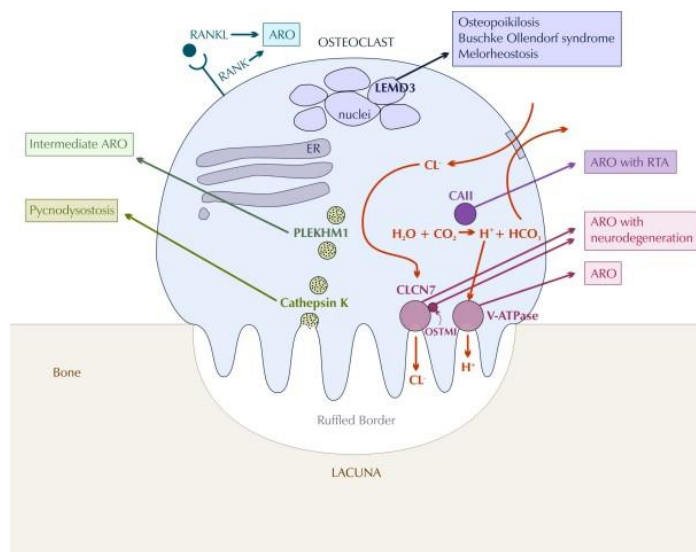
- Niskorosłość
- Skolioza
- Zmiany dysplastyczne kości długich
- Nawracające złamania
- Stawy rzekome
- Obniżona gęstość mineralna kości
- Bóle kostno-stawowe



Doi. 10:1007/s11914-012-01262; Curr Osteoporos Rep 2012;
Ped. Pol 2019;94(30:151-157

Osteopetroza – Albers-Schönberg's disease

heterogeny zespół chorób o podłożu genetycznym wynikający z nieprawidłowej funkcji osteoklastów



Objawy kostne

- Patologiczne złamania
- Osteomyelitis
- Zwiększona gęstość mineralna kości
- Zmiany zębowe: ropnie okołozębowe, hipoplazja szkliwa
- Bóle kostne

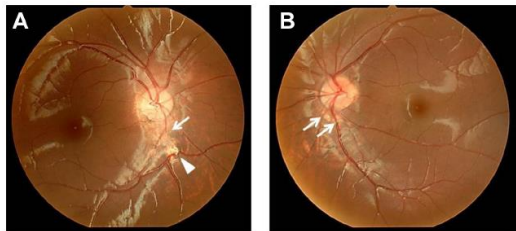
Pozostałe wybrane objawy

- Hepatosplenomegalia i powiększenie węzłów chłonnych
- Pancytopenia
- Hipokalcemia
- Kwasica cewkowa
- Neuropatia zaciskająca (możliwy zanik nerwów czaszkowych)
- Opóźnienie umysłowe i somatyczne

Doi:10.1186/1750-1172-4-5;
10.1013/nrendo.2013.137

Zespół Alagille'a - mutacja JAG1

- Dysmorfia twarzoczaszki
- Przewlekła cholestaza: zażółcenie i świąd skóry,
- Nieprawidłowości sercowo-naczyniowe: 90% tętnice płucne
- Zmiany oczne: embriotoxon posterior



- *Doi:101530/EJE-13-0115*

Zmiany kostne

- Kręgi motyle
- Półkręgi
- Rozczep kręgosłupa
- Brak XII żebra
- Zrośnięcie kości promieniowej i łokciowej
- Skrócenie paliczków dystalnych
- Błony łącznotkankowe pomiędzy żebrami

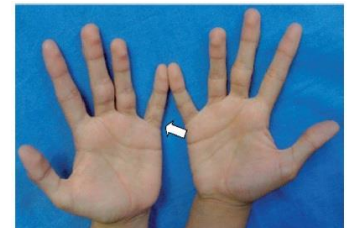
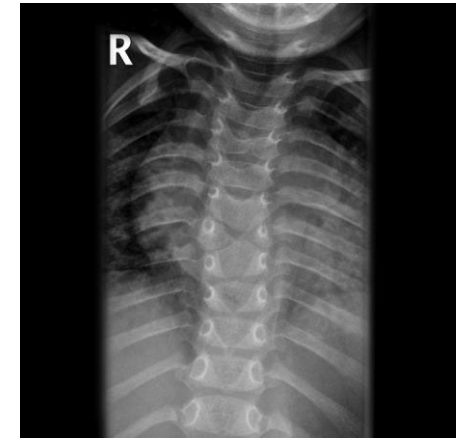


Figura 4. Pliegues interdigitales supranumerarios.

Zespół Hajdu-Cheney'a

Objawy ze strony twarzoczaszki	Objawy kostne	Pozostałe objawy
• Dysmorfia • Mikrognacja • Otwarte szwy czaszkowe • Kostki wormiana • Spłaszczenie podstawy czaszki • Zmiany zębowe • Wczesna utrata zębów • Nisko osadzone uszy	• Akroosteolysis • Zniekształcenie kości strzałkowej • Wiotkość stawów • Złamania • Krótkie szerokie palce • Osteoporoza ze złamaniami • Zniekształcenia kręgów • Boczne skrzywienie kręgosłupa	• Niskie wzrost • Opóźnienie rozwoju • Wielotorbielowatość nerek • Objawy neurologiczne • Utrata słuchu • Wrodzone wady sercowo-naczyniowe

Dysplazje kostne ich klasyfikacja

- heterogenna grupa chorób uwarunkowanych genetycznie (GNAS1), które wynikają z nieprawidłowego wzrostu, rozwoju i różnicowania tkanki kostnej i chrzęstnej. Stanowią 5% chorób wrodzonych, a ich łączna częstość to 1:5000 żywych urodzeń.



Chondrodysplazje:

- Achondroplazja
- Wieloogniskowa dysplazja nasadowa
- Dysplazja kręgowo-nasadowa
- Dysplazja diastroficzna

Nienowotworowe guzy kości:

- Dysplazja włókniста
- Chrzęstniakowatość śródkostna
- Dysplazja nasadowa połowicza

Dysplazje z zaburzoną mineralizacją kości:

- Wrodzona łamliwość kości
- Osteopetroza

Choroby spichrzeniowe:

- Zespół Hunter
- Zespół Hurler

• (wg R.R. Brown, F. Monel)

Dysplazja włóknista

Jednoogniskowa

- 70-80% przypadków
- najczęściej w żebrach, k. udowej, piszczelowej, czaszce lub k. ramiennej
- zwykle łagodna i długo bezobjawowa (do 20-30 r.ż.)
- może nie dawać żadnych dolegliwości
- często rozpoznanie przypadkowe



Wieloogniskowa

- 20-30 % przypadków
- przebieg może być ciężki
- ujawnia się przed 10 r.ż.
- najczęściej zajęte kości udowe, piszczelowe, miednica, żebra, czaszka;
- często zmiany zlokalizowane jednostronnie, ze zmniejszeniem ich natężenia w kierunku obwodowym
- zniekształcenia kości mogą spowodować zaburzenia chodu, a nawet niemożność samodzielnego poruszania się

Wrodzona łamliwość kości- osteogenesis imperfecta

- Dysplazja kostna heterogenne klinicznie i genetycznie
- Zaburzenie syntezy kolagenu prowadzi do zwiększonej kruchości kości
- Przebiega z obniżoną gęstością mineralną kości
- Dziedziczona AR- najcięższe postacie lub AD
- Pierwsza klasyfikacja oparta na objawach klinicznych- Sillence w 1979r
- Choroba rzadka - występuje z częstością 6-7/100 000 urodzeń
- ORPHA666
- Pierwszy opis w 1788 roku



• *Doi:10.1002/anmg.a.36545*

Klasyfikacja wrodzonej łamliwości kości

Klasyczna (*Sillence 1979*)

- I - najczęstsza, łagodna, niewielka liczba złamań
- II - letalna
- III - postępująco-zniekształcająca (bardzo liczne złamania, już w okresie prenatalnym)
- IV - pośrednia, średnia liczba złamań, umiarkowane zniekształcenia

50% dentiogenesis (B)

50% niebieskie twardówki

60% kostki Wormiana

Nowa (*proponowana - Warmann et al 2011*)

- I – nieznkształcająca ,AD, COL1A1/2
- II - letalna, AD, AR, COL1A1/2, CRTAP,LEPRE1, PPIB
- III - postępująco-zniekształcająca AD, AR, jw +FKBP10, SERPINH1
- IV - pośrednia, AD, AR,COL1A1/2, CRTAB, FKBP10
- V - z kalcyfikacją błon międzykostnych lub/i przyrostymi kostninami, inne typy OI, AD, SP7, niezidentyfikowane

Genetyka we wrodzonej łamliwości kości

COL1A1

COL1A2

WNT1

CRTAP

PPIB

SP7

PLS3

IFITM5

BMP1

LEPRE1

PLOD2

FKPB10

SERPINF1

TMEM38B

CREB3L1

ACP5

CASR

CLCN7

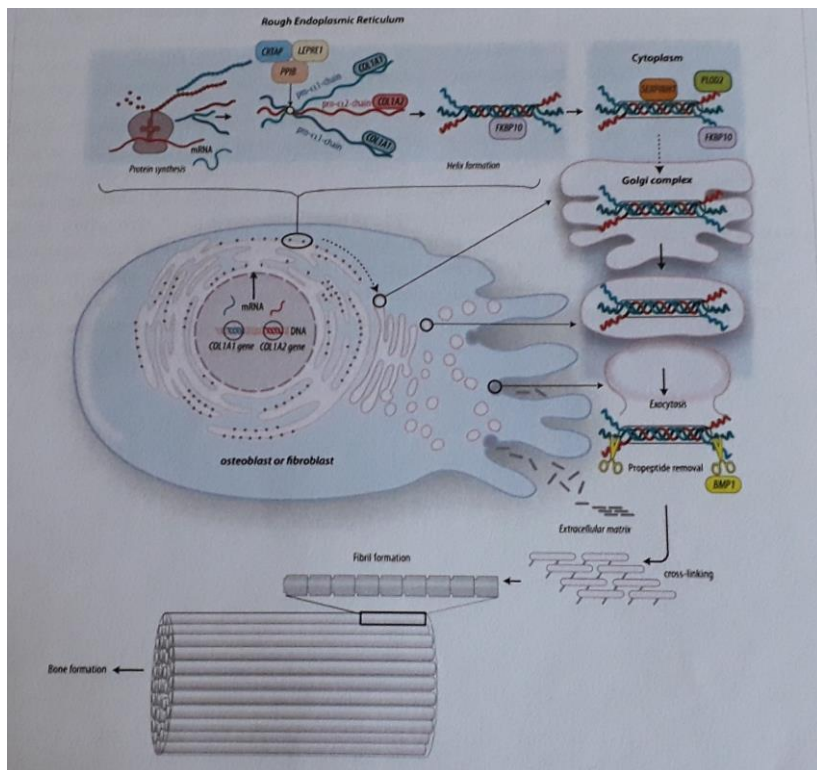
FGF23

PHEX

WNT16

RUNX2

TGFB1...



Doi:10.1002/ajmg.a.36545; doi.org/10.1016/j.bone.2018.02.029

Złamania kości i deformacje kostne

- nawracające złamania
- mogą występować już w życiu płodowym
- mogą dotyczyć wszystkich kości, najczęściej kości długich
- ich przyczyną może być nawet niewielki uraz lub pojawiają się bez urazu



DEFORMACJE

- Zniekształcenie czaszki- kostki wormiana, spłaszczona potylica, opóźnione zamykanie ciemiączek trójkątna twarz
- Deformacje klatki piersiowej: kurza, puklerzowata
- Skrócenie i łukowato (kątowo) wygięte kości długie kończyn

Objawy towarzyszące

- boczne skrzywienie kręgosłupa
- zwiększona kifoza odcinka piersiowego
- drobna budowa ciała?
- zaburzenia proporcji ciała
- zaburzenia symetrii ciała
- obniżona wysokość ciała
- wiotkość stawów, więzadeł, mięśni, nawracające zwichnięcia
- skłonność do przepuklin
- scieńczenie skóry
- **skłonność do krwawień (!)** i krwawych podbiegnięć, do tworzenia wybroczyn
- skłonność do tworzenia dużych blizn i bliznowców
- **problemy ze strony układu oddechowego (!)**
- **problemy kardiologiczne (!)**



(!) w/w objawy mogą być przyczyną przedwczesnego zgonu

Narząd wzroku, słuchu i zmiany zębowe

- u 50%
- niebieskie zabarwienie twardówek
- większa przejrzystość i ścięczenie powodowane zmniejszoną ilością macierzy kolagenowej
- niepełnowartościowy kolagen
- bardziej wrażliwe na urazy
- astygmatyzm
- krótkowzroczność

Po 20 r.ż

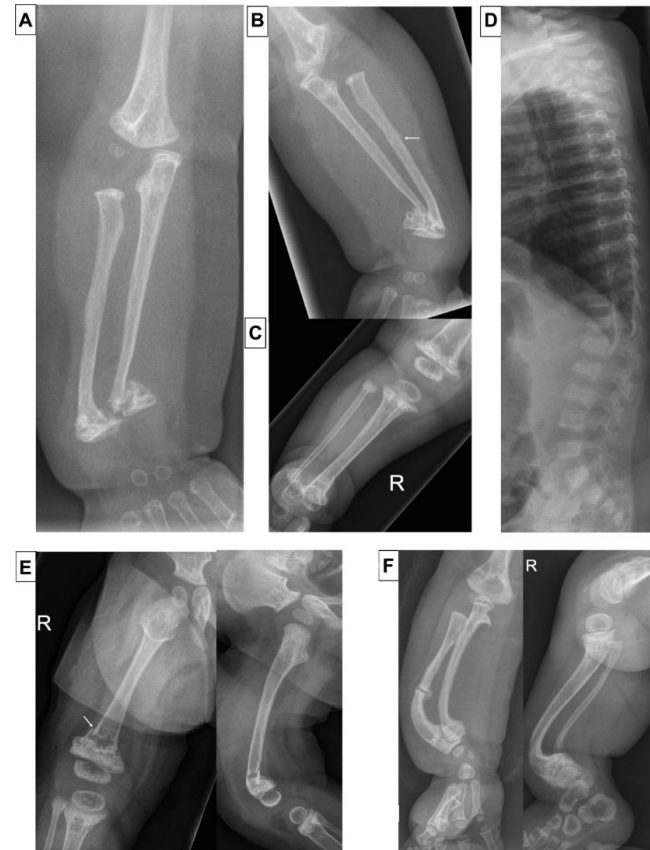
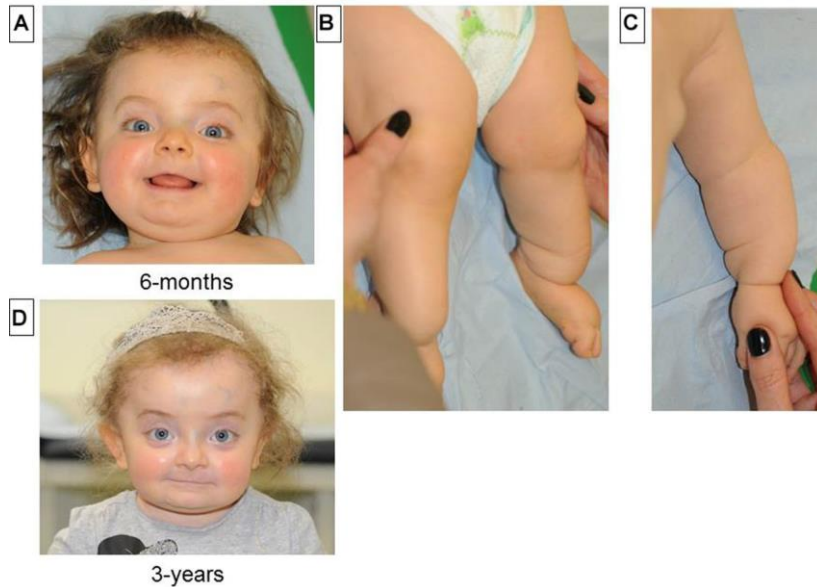
- upośledzenie słuchu jako skutek:
 - zmian naczyniowych
 - nieprawidłowej budowy kosteczek słuchowych
 - nieprawidłowości więzadeł utrzymujących kosteczki słuchowe i błony bębenkowe
 - unieruchomienia strzemiączka



- u 50%
- niepełne tworzenie zębiny
- uszkodzenia w uzębieniu mlecznym i stałym
- nadwrażliwość na wszelkie bodźce
- kolor szaro - brązowy lub bursztynowy
- skrócenie i zniekształcenie korzeni, cienkie, kruche szkliwo

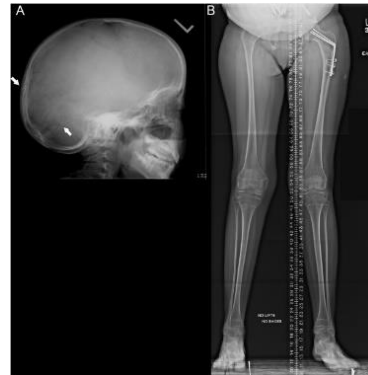
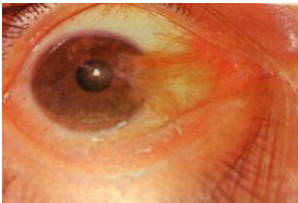
Zespół Cole-Carpenter (1987) - mutacja CRTAP, P4HB (kraniosynostoza, wodogłowie, wytrzeszcz gałek ocznych)

Balasubramanian M, Padidela R, Pollitt R et al. *J Med Genet* 2018;55(3):158-165. doi: 10.1136/jmedgenet-2017-104899
<https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36916>



Zespół Bruck'a

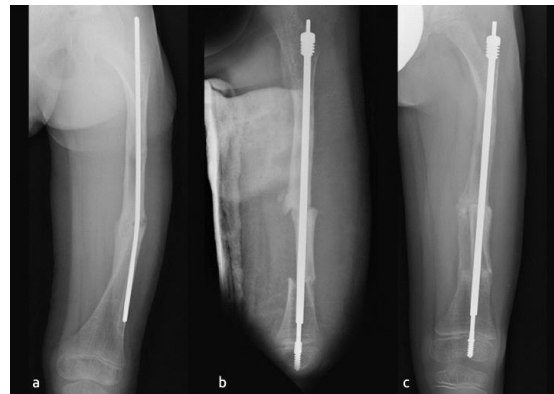
- Mutacje w genach odpowiadających za stabilizację kolagenu
- dziedziczony jest autosomalnie recesywnie,
- typ I wywołany jest mutacją genu **FKBP10**
- typ II – mutacją **PLOD2**
- Cechy kliniczne wrodzonej łamliwości kości (XI? OMIM 610968), AR,
- podobne do typu III tej choroby,
- w tym obniżona gęstość mineralna
- oraz dodatkowo ciężka artrogrypoza,



- Mumm S, Gottesman GS. Bone 2020, doi: Org/10.1016/j.bone.2019.115047

OI typu I

- najczęstsza i najłagodniejsza postać
- prawidłowa wysokość ciała
- całkowity brak lub niewielkie deformacje kości
- umiarkowana łamliwość
- upośledzenie słuchu
- błękitne zabarwienie twardówek
- **IA** - z prawidłową budową zębów
- **IB** - z dentinogenesis imperfecta
- dziedziczenie – zwykle autosomalne dominujące



Ol typu II

- najcięższa, letalna postać, w której dochodzi zazwyczaj do obumarcia płodu lub zgonu okołoporodowego
- nieliczne przeżywają dłużej
- skrajnie nasiloną łamliwość kości, znaczne deformacje i liczne złamania już wewnątrzmaciczne, dotyczące czaszki, kręgosłupa, żeber i kości długich
- zazwyczaj niska masa urodzeniowa
- kości czaszki są bardzo miękkie, możliwe jest makroglowie
- kończyny dolne zniekształcone, ustawione w pozycji żaby
- klatka piersiowa jest zmniejszona, płuca niedorozwinięte
- twardówki intensywne niebiesko lub szaro zabarwione
- przyczyną zgonu są najczęściej powikłania oddechowe lub sercowe



Wrodzona łamliwość kości typu III

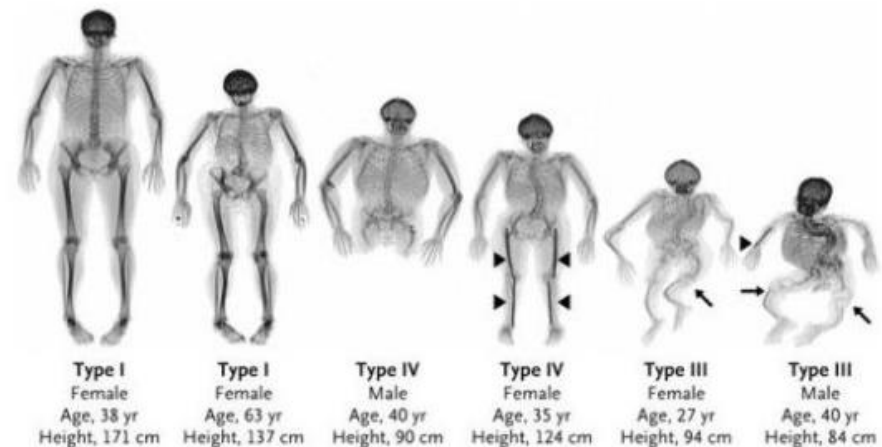
- niskorosłość
- osteoporoza
- boczne skrzywienie kręgosłupa
- znaczne, postępujące deformacje oraz duża łamliwość kości
- sercowaty lub trójkątny kształt czaszki
- upośledzenie słuchu
- prawidłowe lub jaśniejące z wiekiem błękitne twardówki
- **IIIA** - z prawidłowym uzębieniem
- **IIIB** - z dentinogenesis imperfecta
- dziedziczenie
 - autosomalnie dominujące
 - mutacje de novo
 - autosomalnie recesywnie (typ VII lub VIII)
- u dzieci przeżywających poza okres noworodkowy
- złamania kości występują już w okresie prenatalnym
- głowa jest często duża, kości czaszki miękkie, twarz trójkątna
- postać ta w okresie okołoporodowym zwykle nie jest letalna, ale nawracające złamania i ciężkie, postępujące deformacje kości powodują niemożność chodzenia



Wrodzona łamliwość kości typu IV (Reeder J., Orwoll D. NEJM)

2006

- typ średniociężki
- pośredni pomiędzy I a III
- złamania rozpoczynają się najczęściej po rozpoczęciu chodzenia
- zwykle brak upośledzenia słuchu
- najczęściej prawidłowe lub szare twardówki
- możliwa jest niskorostłość, wygięcie kości długich, skrócenie kości udowych i ramiennych, skolioza, wiotkość więzadeł
- **IVA** - z prawidłowym uzębieniem
- **IVB** - z dentinogenesis imperfecta
- dziedziczenie:
 - autosomalnie dominujące
 - mozaicyzm rodzicielski
 - dziedziczenie recesywne
 - wiele jest mutacji de novo



Leczenie objawowe, wielospecjalistyczne

Cele

- Zahamowanie progresji schorzenia
- Korekcja deformacji kośćca
- Poprawa wytrzymałości mechanicznej i zapobieganie złamaniom patologicznym
- leczenie złamań patologicznych
- zmniejszenie dolegliwości bólowych
- Zapobieganie powikłaniom ze strony narządów słuchu, wzroku, uszkodzeniom nerwów obwodowych
- Leczenie ogólnoustrojowych zaburzeń metabolicznych

Farmakoterapia:

- preparaty wapnia i witamin: D, K
- leki antyresorpcyjne: bisfosfoniany,
- przeciwciała monoklonalne

Inne

- Rehabilitacja
- Zabiegi i zaopatrzenie ortopedyczne



Wskazania do leczenia farmakologicznego

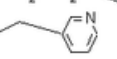
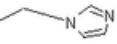
- Wrodzona łamliwość kości typu II i III
- Silne dolegliwości bólowe
- Więcej niż 3 złamania w ciągu roku w innych postaciach OI
- Osteoporoza w badaniu densytometrycznym Z-score >-2.0
- Złamania kręgow

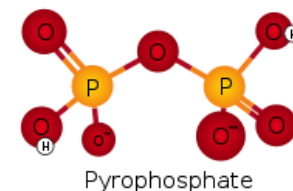
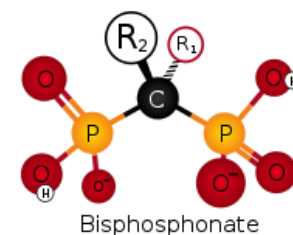
- Leczenie niestandardowe
- Bisfosfoniany: pamidronian sodu, kwas zolendronowy
- cykliczne co 2-4 miesiące
- Dawka roczna: **9 mg/kg c.c**

P N Med. 2016;29;716-22:

- 123 dzieci z OI, w tym 60 leczonych bisfosfonianami

[To zdjęcie](#), autor: Nieznany autor, licencja: [CC BY-SA](#)

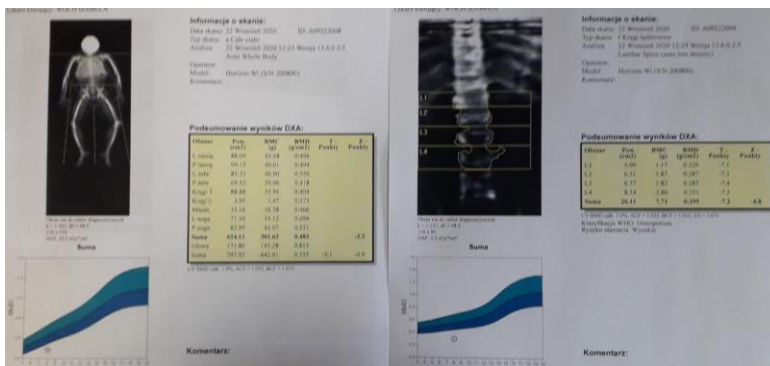
Agent	R ₁ side chain	R ₂ side chain
Etidronate	-OH	-CH ₃
Clodronate	-Cl	-Cl
Tiludronate	-H	-S- 
Pamidronate	-OH	-CH ₂ -CH ₂ -NH ₂
Natidronate	-OH	-CH ₂ -NH ₂
Olpadronate	-OH	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂
Alendronate	-OH	-(CH ₂) ₃ -NH ₂
Ibandronate	-OH	-CH ₂ -CH ₂ -N 
Risedronate	-OH	
Zoledronate	-OH	



Nieznany autor, licencja: [CC BY-SA](#)

Monitorowanie leczenia: systematyczne

- Stężenia wapnia, fosforu, magnezu
- Wydalanie wapnia, fosforu i magnezu z moczem
- 25OHD i PTH, FZ
- **Ntx i Osteokalcyna**
- Morfologia, CRP



- Usg erek
- Densytometria
- Rtg
- Pomiary antropometryczne
- Badanie ultradźwiękowe kości

