



UMBERTO I
POLICLINICO DI ROMA

Policlinico "Umberto I"

Centro di Riferimento Regionale Osteodistrofie Congenite e Displasie Scheletriche

Medico responsabile: Dott. Mauro Celli - tel. 06/49979251-335 - rare.osteodistrofie@policlinicoumberto1.it

Viale Regina Elena, 324 - Roma (Dipartimento di Pediatria Generale e Neuropsichiatria Infantile - Edificio A, piano 1-2)



Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini

UOC Laboratorio di Genetica Medica

Medico r referente: Dott. Marco Castori - tel. 06/58704355 – m.castori@scf.gov.it

Circ.ne Gianicolense, 87 – Roma (UOC Laboratorio di Genetica Medica – Ambulatorio di Genetica Medica - Padiglione Morgagni, piano 1)

OSTEOGENESI IMPERFETTA

(elaborato nel mese di luglio 2013)

1. Inquadramento della malattia	2
1.1 Definizione.....	2
1.2 Classificazione.....	3
2. Diagnosi	6
2.1 Quadro clinico	6
2.2 Criteri diagnostici.....	7
2.3 Prognosi	10
3. Terapia	10
4. Implementazione del PDTA	12
4.1 Accesso al percorso	12
4.2 Percorso clinico	12
4.3 Percorso terapeutico-assistenziale	12
4.4 Aspetti socio-assistenziali	13
Bibliografia	14

1. Inquadramento della malattia

1.1 Definizione

L'osteogenesi imperfetta (OI), malattia rara, a carattere ereditario, è un disordine del tessuto connettivo caratterizzato principalmente da fragilità ossea, infatti gli individui affetti sono particolarmente predisposti alle fratture anche a seguito di traumi molto lievi e la malattia è per questo anche detta "sindrome delle ossa fragili" o "malattia delle ossa di vetro". Lo spettro clinico dell'OI è estremamente vario, da forme letali nel periodo neonatale a forme lievi che possono eludere la diagnosi.

Eziologia

Nel 95% dei casi l'OI è dovuta alle mutazioni dei geni *COL1A1* e *COL1A2* (17q21.33 e 7q21.3) che codificano per le catene alfa1 e alfa2 del collagene tipo I, il principale componente della matrice extracellulare delle ossa e della cute. Infatti l'OI è stata definita la patologia dell'osteoblasta che non è in grado di produrre una matrice ossea capace di sopportare il carico meccanico. L'inadeguata apposizione ossea e l'elevato riassorbimento comportano un elevato turnover con conseguente fragilità ossea, la principale caratteristica clinica dell'OI. In circa il 10% dei casi non è possibile dimostrare alcun difetto biochimico delle proteine del collagene.

Epidemiologia

L'OI è un disordine a trasmissione prevalentemente autosomica dominante che compare in tutti i gruppi etnici e razziali. La prevalenza dell'osteogenesi imperfetta è approssimativamente di 6-7 su 100.000 nati. La prevalenza e l'incidenza variano nelle diverse forme di OI; l'OI di tipo I e IV rappresentano complessivamente la metà circa dei casi. Il tipo II ha una incidenza di 1-2/100.000 e il tipo III ha una prevalenza di 1-2/100.000.

Patogenesi

L'OI è dovuta, nella maggior parte delle forme, ad alterazioni quantitative (OI tipo I) o qualitative (OI tipo II, III, IV) a carico delle molecole del collagene tipo I. Il collagene tipo I è un eterotrimerico, composto da due catene $\alpha 1(I)$ e da una catena $\alpha 2(I)$. Le catene vengono sintetizzate come molecole di procollagene, con corte estensioni globulari su entrambi i capi del dominio dell'elica centrale. Il dominio dell'elica è composto da ripetizioni ininterrotte della sequenza Gly-X-Y, dove Gly sta per glicina, X spesso sta per prolina e Y è spesso idrossiprolina. La presenza di glicina in ogni terzo residuo è cruciale per la formazione dell'elica, poiché la sua piccola dimensione può rendere possibile il contenimento della catena nello stretto spazio disponibile nella catena trimerica. Le catene vengono assemblate in eliche usando siti cruciali di allineamento nell'estensione carbossi-terminale. La formazione dell'elica procede quindi linearmente in direzione carbossi-aminica. In concomitanza dell'assemblaggio e della formazione dell'elica, le catene vengono glicosilate a livello dei residui di lisina. I difetti strutturali del collagene sono di due tipi: l'85% sono rappresentati da mutazioni puntiformi che provocano la sostituzione dei residui di glicina da parte di altri aminoacidi, il 12% sono difetti di montaggio di singoli esoni. La forma lieve di OI, classificata di tipo I, è caratterizzata da un difetto quantitativo del collagene dovuto alle mutazioni che provocano il non funzionamento di un allele $\alpha 1(I)$. Questi pazienti producono una quantità ridotta di collagene normale. La relazione tra genotipo e fenotipo resta non chiara per le mutazioni strutturali. Le mutazioni letali e quelle non letali compaiono con frequenza quasi uguale in entrambe le catene. Per le mutazioni $\alpha 2(I)$, le mutazioni letali e quelle non letali compaiono in regioni alterne lungo la catena. Per le mutazioni $\alpha 1(I)$ non esiste un modello che correli in modo adeguato con il fenotipo.

Genetica

La trasmissione avviene in genere con modalità autosomica dominante (tipi I-V): un genitore con la mutazione ha il 50% di probabilità di trasmettere la malattia a ciascuno dei propri figli. Nell'OI di tipo VII la trasmissione avviene invece con modalità autosomica recessiva (*LEPRE1*, *CRTAP* e *PPIB* - 1p34.1, 3p22 e 15q21-q22): i genitori sono portatori sani e hanno il 25% di probabilità di trasmettere la malattia a ciascuno dei figli. Non è ancora chiara la modalità di trasmissione per il tipo VI. Nella maggior parte dei casi, tuttavia, la malattia insorge in modo sporadico: senza che siano affetti altri familiari dell'individuo colpito.

1.2 Classificazione

Nel 1979 Sillence e coll., hanno proposto una classificazione dell'OI su base clinica e genetica individuando quattro forme (I-IV). Questa classificazione differenziò il tipo I (forma lieve, sclere blu, eredità autosomica dominante), tipo II (forma grave-letale ad eredità autosomica recessiva, suddivisa nella forma IIA e IIB sulla base delle caratteristiche radiologiche), tipo III (progressivamente deformante con eredità autosomica recessiva) e tipo IV (ad eredità autosomica dominante e sclere bianche). Dal 2004 Rauch, e coll. hanno identificato altre varianti della malattia modificando la classificazione di Sillence, aggiungendovi i tipi V, VI, VII sulla base di mutazioni genetiche non note e/o su manifestazioni cliniche specifiche.

Dal 2006 ad oggi sono state descritte altre 6 forme a trasmissioni autosomiche recessive conseguenti ad alterazioni dei geni *CRTAP*, *LEPRE 1*, *SERPINH1*, *FKBP10*, *SERPINF1*, *SP*. (Tabella 1).

Comunque con uno spettro così ampio di severità clinica e di variabilità molecolare per oltre il 25% dei soggetti con OI, è difficile arrivare a una classificazione precisa.

È impossibile, quindi, poter predire la storia evolutiva della malattia quale incidenza delle fratture, livello di disabilità.

Tabella 1. Forme di Osteogenesi Imperfetta

TIPO DI OSTEOGENESI IMPERFETTA	EREDITA'	FENOTIPO	DIFETTO DEL GENE
Classificazione scientifica			
I	AD	Mild	Null <i>COL 1A1</i> Allele
II	AD	Letale	<i>COL 1A1</i> o <i>COL 1A2</i>
III	AD	Progressivamente deformante	<i>COL 1A1</i> o <i>COL 1A2</i>
IV	AD	Moderato	<i>COL 1A1</i> o <i>COL 1A2</i>
Eziologia sconosciuta			
V	AD	Istologia distintiva	Sconosciuto
Difetto di mineralizzazione			
VI	AR	Difetto di mineralizzazione	<i>SERPINF1</i>
Difetti di Idrossilizzazione			
VII	AR	Severo/Letale	<i>CRTAP</i>
VIII	AR	Da Severo a Letale	<i>LEPRE1</i>
IX	AR	Da Moderato a Letale	<i>PPYE</i>
Difetti proteine "Chaperon"			
X	AR	Da Severo a Letale	<i>SERPINH1</i>
XI	AR	Progressivamente deformante	<i>FKBP10</i>

Ol tipo I

L'OI tipo I è la forma più lieve, di più facile riscontro, la cui trasmissione è autosomica dominante e la diagnosi può non essere effettuata nei casi lievi, anche se nella famiglia sono presenti altri casi di malattia.

Le manifestazioni principali dell'OI di tipo I comprendono una storia di fratture multiple, solitamente sin dall'infanzia, assenza di deformità ossee significative, presenza di sclere blu, perdita di udito evidente tra i 20 ed i 30 anni nel 50% dei casi, con una sordità di tipo neurosensoriale e/o di tipo conduttivo, lieve lassità legamentosa, statura normale, assenza (IA) o presenza (IB) di dentinogenesi imperfetta e tendenza a formare ecchimosi. Il peso e la lunghezza alla nascita sono normali nella maggioranza dei bambini che raramente hanno fratture nel periodo perinatale anche se un incurvamento femorale endouterino e fratture alla nascita possono essere la presentazione iniziale.

Le fratture di solito si verificano più frequentemente non appena il bambino inizia a camminare interessando soprattutto le ossa lunghe di gambe e braccia; comunque guariscono rapidamente con una buona formazione del callo osseo. La frequenza delle fratture rimane sostanzialmente costante durante l'infanzia e si riduce dopo l'inizio della pubertà.

La morfologia dei corpi vertebrali nell'infanzia assume la classica forma detta a "lente biconcava" con riduzione dell'altezza del corpo vertebrale e conseguente riduzione in altezza del paziente in posizione seduta, spesso però senza comportare deviazioni in cifoscoliosi della colonna.

L'espressività di ognuna di queste caratteristiche cliniche, compresa l'incidenza delle fratture, è altamente variabile all'interno e tra le famiglie affette. Una spiegazione parziale di questa variabilità fenotipica è la presenza di mosaicismi somatici/gonadici.

Sono stati riportati casi lievi di OI di tipo I che non presentano fratture nonostante l'osteoporosi, sclere blu, lassità legamentosa, bassa statura e un pattern di trasmissione di tipo dominante.

Nelle forme di OI di tipo I l'esame istomorfometrico osseo evidenzia un basso turnover anche se può essere presente una elevata velocità di rimodellamento.

OI tipo II

L'OI tipo II è la forma letale presente in epoca perinatale che interessa 1 caso su 20.000-60.000 neonati.

È una malattia a trasmissione autosomica dominante. Sono presenti forme di mosaicismismo gonadico che possono spiegare l'espressività differente della malattia nelle famiglie affette.

I bambini affetti sono piccoli per la loro età, presentano cranio particolarmente molle, sclere intensamente blu, naso a becco, torace ristretto, arti corti, incurvamenti delle ossa delle gambe e articolazioni coxo-femorali di solito in posizione flessa ed abdotta.

Il quadro radiologico mostra nelle regioni occipitali e parietali ossa Wormiane, femori a fisarmonica, tibie incurvate, coste presentanti il tipico segno dei "grani di rosario" e marcato appiattimento dei corpi vertebrali.

Le alterazioni radiologiche hanno permesso una sottoclassificazione dell'OI di tipo II basata sull'aspetto delle coste e delle estremità.

Nella forma IIA gli arti sono brevi e hanno aspetto allargato, le coste sono a rosario ed è presente platispondilia; nella forma IIB le alterazioni delle coste sono meno marcate mentre nella forma IIC le ossa degli arti e le coste sono sottili, queste ultime con un minimo aspetto a rosario.

La prognosi, in genere, dipende dall'integrità e dalla maturità del sistema toraco-polmonare, essendo sempre presente il rischio di infezioni.

La più grave complicanza è l'insufficienza ventricolare dovuta sia a fattori meccanici legati alle multiple fratture costali sia a un'insufficienza polmonare primaria. Altre possibili complicanze sono emorragie cerebrali traumatiche, danni al midollo spinale.

Dal punto di vista istologico vi è un marcato deficit di formazione dell'osso corticale e trabecolare. Il processo di formazione dell'epifisi è disorganizzato conducendo a isole persistenti di cartilagine e di demineralizzazione ossea. Anche la formazione dell'osso membranoso è carente determinando un marcato assottigliamento del cranio.

OI tipo III

L'OI tipo III è la forma progressiva deformante, di solito diagnosticata alla nascita per il peso e la lunghezza marcatamente ridotti e per le deformità risultanti dalle fratture in utero.

Alla nascita il quadro radiologico mostra il cranio poco mineralizzato, coste sottili, evidenza di fratture delle ossa lunghe e osteoporosi diffusa all'intero scheletro.

Le deformità delle ossa lunghe sono presenti alla nascita o si sviluppano nel primo anno di vita. Sporadicamente sono presenti inusuali strutture "cistiche" ("a pop corn") a livello epifisario di alcune ossa lunghe, specialmente del femore. Queste, sono zone che presentano una profonda alterazione strutturale della cartilagine d'accrescimento e pertanto si ha un accrescimento ridotto con deficit staturale molto marcato. Le frequenti fratture delle ossa lunghe risultano sui segmenti scheletrici caratterizzati da deformità ad angolo che, unitamente al ridotto spessore corticale, riducono la capacità di sostenere il peso e aggravano ulteriormente la tendenza alle fratture. Anche in questa forma l'incidenza delle fratture decresce con la pubertà.

I bambini affetti da questa forma sviluppano precocemente una grave cifoscoliosi che può progredire rapidamente e portare ad insufficienza polmonare.

La comparsa di invaginazione basilare clinicamente significativa è frequente durante l'infanzia e l'adolescenza. I segni e i sintomi possono includere cefalea, alterazioni funzionali dei nervi cranici inferiori, iperriflessia, nistagmo, atassia e tetraparesi. L'invaginazione basilare può evolvere verso il quadro drammatico della compressione del tronco encefalico, con siringomielia ed ostruzione al deflusso del liquido cefalorachidiano con idrocefalo sintomatico.

Altri reperti comuni sono faccia triangolare, perdita dell'udito, stipsi, dentinogenesi imperfetta, malocclusioni di classe III con "cross bites" anteriori o posteriori, eruzioni dentarie ectopiche, sviluppo dentale ritardato o accelerato. Il cranio anche se normale, presenta una circonferenza relativamente larga e con la crescita può comparire una sporgenza occipitale o deformità "Helmut haldel". La forma del cranio altera le proporzioni della faccia così che gli occhi possono presentare un aspetto definito a "tramonto" o un modico prognatismo. Le sclere sono solitamente blu alla nascita ma questa caratteristica diminuisce con l'età.

Possono essere presenti deformità toraciche con petto carenato.

Viste le gravi deformità e l'elevato rischio di fratture i pazienti con OI di tipo III sono frequentemente dipendenti da ausili ortopedici.

OI Tipo IV

Questa forma è la meno comune tra i differenti tipi di OI ed è estremamente eterogenea da un punto di vista clinico. Alcuni Autori ultimamente ritengono che questa forma, moderatamente severa, inizialmente ritenuta rara, è invece una delle varietà più comuni della malattia.

È caratterizzata da deformità leggere o moderate delle ossa, sclere normali o grigiastre, frequente dentinogenesi imperfetta e in circa la metà dei casi perdita uditiva.

La modalità di trasmissione di questo fenotipo è autosomica dominante. È presente una significativa variabilità intra- ed inter-familiare per cui può essere difficile differenziarla dal tipo I nelle forme più moderate e nelle più gravi da un tipo III.

Anche se i bambini con tipo IV sono meno gravi alla nascita, il loro decorso postnatale in qualche modo assomiglia a quello della forma III. Fratture e deformità sono presenti alla nascita in alcuni individui, mentre altri hanno solo un moderato incurvamento del femore.

Il peso e la lunghezza alla nascita sono spesso normali ma a partire dal secondo terzo anno di età, l'altezza è già al di sotto del 3° percentile e si mantiene attorno alle 2 o più deviazioni standard al di sotto della media per tutto l'accrescimento comportando una riduzione importante dell'altezza definitiva, in particolare di quella del tronco. Come nelle altre forme di OI, la frequenza della fratture si riduce significativamente con la pubertà.

Anche nei pazienti con OI tipo IV è frequente lo sviluppo di una invaginazione basilare e una scoliosi progressiva.

OI Tipo V

Questa forma, diagnosticata da Glorieux nel 4% dei pazienti affetti da OI osservati in 15 anni di studio e recentemente da DongYeon Lee e coll. in uno studio di 5 pazienti e definita moderata-severa.

La modalità di trasmissione è autosomica dominante ma non vi è alcuna evidenza di mutazioni a carico dei geni del collagene tipo I.

I bambini affetti clinicamente non presentano sclere blu e dentinogenesi imperfetta.

Le fratture sono frequentemente a carico degli arti superiori e dal punto di vista radiologico è evidente, dopo frattura, una precoce ossificazione della membrana interossea dell'avambraccio con conseguente limitazione funzionale dell'arto e possibile dislocazione del capitello radiale. Con l'avanzare degli anni l'ossificazione della membrana interossea si fa sempre più evidente e il rischio di dislocazione della testa del radio è sempre più probabile.

In seguito a fratture o ad interventi chirurgici si può osservare la formazione di callo iperplastico che può mimare un osteosarcoma. Diagnosi differenziale con quest'ultimo può essere posta mediante RM o TC.

L'esame istologico mostra lamelle ossee ruvide o incrociate.

Il numero delle fratture e l'epoca di insorgenza è estremamente variabile da soggetto a soggetto.

OI Tipo VI

Anche questa forma definita come moderata-severa, a trasmissione autosomica dominante e senza evidenti alterazioni del collagene tipo I è stata descritta per la prima volta da Sarathchandra e coll. che hanno segnalato la presenza del tipo VI nell'8% dei soggetti studiate successivamente da Glorieux nel 4% dei pazienti affetti da OI.

Le caratteristiche cliniche e radiologiche osservate sono: assenza di dentinogenesi imperfetta e di ossa Wormiane, numero variabile ma cospicuo di fratture, sclere bianche, riduzione in altezza e deformità dei corpi vertebrali, deformità delle ossa lunghe, protrusione dell'acetabolo.

Le frequenti fratture e le deformità riducono e a volte impediscono le capacità funzionali e motorie dei pazienti.

All'esame istomorfometrico è stato osservato un aumento dell'osteoidi e del numero delle lamelle ossee "fish-scale".

Queste alterazioni evidenziano un difetto di mineralizzazione ossea senza modificazioni della concentrazione sierica di calcio e fosforo.

OI tipo VII

Forma, moderata-severa, a trasmissione autosomica recessiva, osservata da Glorieux in una sola comunità americana nel nord del Quebec.

La malattia è stata localizzata sul cromosoma 3p22-24.1 che è al di fuori dei loci dei geni che codificano per il collagene tipo I.

Il fenotipo è caratterizzato da frequenti fratture alla nascita, precoci deformità delle ossa lunghe con conseguente dismetria degli arti, cranio piccolo, bassa statura, coxa vara, iperlassità legamentosa, rizomelia, sclere bianche, normale acuità uditiva, normale colorazione dei denti.

OI tipo VIII

Questa forma severa è simile alla forma di tipo II o III ed ha una trasmissione autosomica recessiva legata a geni non coinvolti nella produzione di collagene di tipo I. Le caratteristiche cliniche sono: sclere bianche, viso "rotondo", bassa statura ed osteoporosi grave.

OI tipo IX

L'OI di tipo IX è una forma intermedia tra il tipo VII e VIII a trasmissione autosomica recessiva. La prognosi è significativamente influenzata dalla penetranza genetica e dall'osteoporosi.

2. Diagnosi

2.1 Quadro clinico

Sintomi e segni dell'OI oltre la fragilità ossea sono: sclere blu, vari gradi di bassa statura, deformità ossee, dentinogenesi imperfetta, lassità legamentosa, sordità. Sintomi e segni minori sono: tendenza alle ecchimosi, lividi, cheloidi, ipertermia, iperidrosi, ipotonia, ipotrofia muscolare. Sono inoltre parte del quadro clinico: alterazioni cardiache, macrocefalia, idrocefalo, nefrolitiasi, alterazioni dell'emostasi e anomalie oculari.

Segni oculari

Il colore delle sclere può essere uno dei fattori di riconoscimento di alcuni fenotipi di OI, comunque è importante sottolineare che il loro colore può variare nel corso della vita e che le sclere blu non sono tipiche solo dell'OI.

La presenza di sclere blu è una caratteristica dei soggetti con OI di tipo I, mentre nel tipo III sono presenti soltanto nei bambini. Nei pazienti con OI di tipo IV le sclere presentano un colore normale. Il colore blu delle sclere potrebbe essere legato ad una anomalia della matrice superficiale delle sclere dato che è stata dimostrata una correlazione tra l'intensità del colore e la deformabilità del globo oculare, la rigidità della cornea e della sclera. Sebbene alcuni Autori abbiano rilevato nell'OI di tipo II una diminuzione del diametro delle fibre collagene della cornea e delle sclere, tuttavia non è certo se un diminuito spessore delle sclere possa essere una causa del colore blu.

L'arcus senilis è la seconda più frequente anomalia rilevata nell'OI. Può manifestarsi come opacità o arco periferico della cornea nel soggetto giovane.

Altre alterazioni oculari sono: il cheratono, cornea sottile, rottura corneale, sublussazione del cristallino.

Segni odontoiatrici

Nell'OI sono state riscontrate 2 tipi di lesioni dentali, la dentinogenesi imperfetta e le cisti ossee multiple radiolucide, queste ultime di rara evenienza. Ad esse possono essere associate sia alterazioni del massiccio facciale sia condilari, con conseguente dislocazione dei condili mandibolari, prognatismo (malocclusione tipo III), emimandibole ipoplasiche e zigomi schiacciati.

La dentinogenesi imperfetta è la più comune alterazione dentaria e si manifesta nel 5-15% dei casi, più frequentemente nell'OI di tipo III e IV e più raramente nel tipo I.

I denti coinvolti presentano una corona bulbare e un aumentato angolo coronale, potendo anche essere privi di cavità pulpari. I denti definitivi sono meno colpiti di quelli da latte. La microscopia elettronica della dentina mostra disorganizzazione dei tubuli; è questo il difetto che impedisce l'adesione dello smalto alla dentina e conduce alla scheggiatura e alla perforazione dei denti.

L'eruzione dentale può essere ritardata o precoce e non sembra essere correlata con il tipo di OI.

Segni otorinolaringoiatrici

Nell'OI una diminuita acuità uditiva è presente nel 30% dei casi. Il 10% dei pazienti presenta una perdita grave della funzione e, pur essendo più comune nei giovani adulti, è possibile anche nei bambini.

Sono state descritte molteplici lesioni funzionali; queste comprendono difetti di conduzione e lesioni miste o neurosensoriali. La perdita di conduttività è dovuta a traumatismo degli ossicini auricolari o a fibrosi dello stapedio. L'alta incidenza di difetti misti o neurosensoriali implica un coinvolgimento della coclea o del nervo cocleare.

L'esame scintigrafico del timpano e della coclea indica, in questi pazienti, un aumentato metabolismo osseo locale.

Segni cardiocircolatori

Nell'OI le lesioni cardiache non sono frequenti.

Uno scompenso cardiaco destro può complicare l'insufficienza polmonare progressiva nelle OI di tipo II e di tipo III. Un prolasso della mitrale è udibile auscultatoriamente nell'1-2% dei casi. Circa il 10% dei casi presenta una dilatazione dell'anello aortico, senza che però tale alterazione sia associata a rigurgito valvolare.

Segni neurologici

Sono state evidenziate numerose alterazioni neurologiche e la maggior parte di esse coinvolgono soggetti con deformità scheletriche gravi.

Sono descritti idrocefalo, invaginazione dell'arteria basilare con compressione del tronco encefalico e atrofia della corticale. L'invaginazione dell'arteria basilare può causare dislocazione del midollo spinale prossimale e del clivus nel foramen magnum. La compressione del tronco encefalico può causare sia disturbi sensitivi che deficit della funzionalità respiratoria. In presenza di impressione della basilare sono descritti casi di siringomielia.

Una cefalea cronica, con nevralgia trigeminale, dovuta a un aumento della pressione endocranica, conseguente a deformità della base del cranio, si può verificare nell'OI di tipo III.

Si possono osservare, inoltre, sindromi da intrappolamento nervoso, secondarie alla guarigione delle fratture e lesioni radicolari dovute ai cedimenti somatici o alla scoliosi.

Segni respiratori

L'insufficienza polmonare è il problema principale per i neonati con la forma letale e per i pazienti affetti da forme gravi con accentuata scoliosi.

La situazione può essere complicata dalla presenza di pectus carinatum o excavatum. Un'insufficienza polmonare neonatale può essere secondaria alla presenza di fratture costali intrauterine, con alterazione dei muscoli respiratori o con infezioni.

In alcuni neonati affetti da forma tipo II è stata riscontrata ipoplasia polmonare.

Un'altra causa di insufficienza polmonare nell'OI grave di tipo III è l'ipoventilazione alveolare, secondaria a compressione midollare per invaginazione dell'arteria basilare. I pazienti con OI di tipo III, inoltre, possono presentare una sindrome restrittiva polmonare per grave scoliosi, associata a un diminuito volume della gabbia toracica.

Segni scheletrici

I bambini con la forma III di OI presentano "facies triangolare" con bozze frontali prominenti e nelle forme III e IV si osservano deformità degli arti inferiori poco dopo l'inizio della deambulazione. Gli arti superiori ed inferiori nelle forme severe di OI sono deformati a causa della pressione da parte dei muscoli e dei legamenti sulle ossa demineralizzate o in conseguenza di fratture multiple.

Il 70% delle alterazioni scheletriche è rappresentato dalla scoliosi.

A contribuire al suo sviluppo sono sia le deformità vertebrali secondarie all'osteoporosi, sia la lassità dei legamenti della colonna. Se la scoliosi è superiore ai 40° sono sempre presenti deformazioni della gabbia toracica.

La scoliosi tende ad essere lieve nelle OI di tipo I, più grave nel tipo IV e ancora di maggiore rilievo nel tipo III, dal momento che la progressione delle deformità procede con l'aumentare dell'età. Difatti una accentuazione del difetto si verifica dopo i 5 anni e in corrispondenza della pubertà. La scoliosi frequentemente può portare a compromissione polmonare e la sua correzione chirurgica può essere complicata dalla scadente qualità dell'osso.

Ulteriori deformità riscontrabili sono la platispondilia, aumentata cifosi dorsale e aumentata lordosi lombare.

2.2 Criteri diagnostici

La diagnosi di OI è essenzialmente posta sulla base di reperti clinici e radiologici.

Fragilità ossea con fratture per traumi anche banali, colorazione blu delle sclere e alterazioni della dentizione sono alcune delle manifestazioni più comuni della malattia che, nella maggioranza dei casi, permettono di porre diagnosi.

Problemi possono comunque sorgere nella diagnosi della forma grave (OI tipo II), che deve essere differenziata da altre displasie scheletriche letali, o nella forma lieve, dove deve essere posta diagnosi differenziale con altre patologie osteopenizzanti, con la cosiddetta "Non-Accidental Injury" e con la tutt'ora discussa "malattia transitoria delle ossa fragili".

Nei casi non chiari, altre informazioni diagnostiche possono essere ottenute grazie alla misurazione della densità minerale ossea e dei marker del metabolismo osseo, dall'analisi morfologica e strutturale dell'osso, dallo studio della sintesi biochimica e molecolare del collagene.

Diagnosi prenatale

Nei casi di nuova insorgenza (senza precedenti familiari) la diagnosi prenatale è di solito ottenuta grazie alle valutazioni ecografiche in gravidanza. Le caratteristiche ecografiche variano nelle diverse forme di OI.

La biopsia dei villi coriali, con analisi del DNA per le mutazioni del collagene tipo I, è una metodica effettuabile tra la decima e la dodicesima settimana di gestazione nei casi in cui siano state rilevate mutazioni tipiche dell'OI in altri consanguinei.

Diagnosi radiologica

La mineralizzazione dell'osso può essere valutata con metodi qualitativi (radiologia tradizionale) e quantitativi (densitometria).

Lo studio qualitativo prevede l'identificazione dell'osteoporosi e dei segni radiologici ad essa correlati. Il radiogramma identifica la riduzione della quantità di minerale osseo quando superiore al 30-40% e la valutazione è strettamente dipendente dall'esperienza del radiologo e dalla tecnica di studio impiegata. Gli elementi diagnostici su cui si basano le valutazioni qualitative sono la comparazione tra osso corticale e midollare, lo studio del pattern trabecolare, la presenza di fratture, i segni di riassorbimento osseo sotto periostale, la presenza di striature lineari e l'incurvamento delle ossa lunghe. La perdita di sostanza ossea si attua sia nella componente corticale che midollare; nelle fasi iniziali della osteopenia si osserva un netto contrasto fra la regione midollare più trasparente e la corticale ossea discretamente conservata. Tale segno è evidente soprattutto a carico delle vertebre che assumono un aspetto così detto a "vertebra incorniciata" o a "scatola vuota"; negli stadi più avanzati di osteoporosi compare un impronta a carico dei dischi intervertebrali che porta a deformazione delle limitanti delle superfici discali con biconcavità delle stesse. La comparsa di fratture comporta deformazione a cuneo del corpo vertebrale, platispondilia e cifosi della colonna in corrispondenza.

Misurazioni quantitative più affidabili, riguardo la densità ossea, si sono ottenute recentemente, utilizzando metodiche densitometriche computerizzate.

Mineralometria Ossea Computerizzata

La metodica più utilizzata è la Mineralometria Ossea Computerizzata (MOC) con tecnica DXA, che, utilizzando l'assorbimento fotonico a due diversi livelli di energia, permette di superare il problema dei tessuti molli circostanti l'osso consentendo di misurare la densità minerale ossea in diversi distretti scheletrici: colonna lombare, femore e scheletro in toto. Con quest'ultima misurazione si può inoltre valutare la composizione corporea (massa grassa e massa magra).

La scansione del paziente, in posizione supina, avviene secondo un sistema di assi cartesiani ed il computer ricostruisce in pixel. Tramite un idoneo software l'operatore seleziona nel campo esplorato l'area di interesse e l'apparecchiatura fornisce i valori di BMC (contenuto minerale osseo) e BMD (densità minerale ossea); quest'ultima viene calcolata dividendo il BMC per l'area e viene espressa in g/cm². Il valore di BMD si esprime in termini di deviazioni standard (BMD del soggetto in esame - BMD medio della popolazione di riferimento/DS della popolazione di riferimento) e viene chiamata Z score. I valori ottenuti vengono riportati su di una curva di riferimento, che rappresenta la curva di normalità.

Tomografia Computerizzata Quantitativa

La tecnica di misurazione della massa ossea attraverso le comuni apparecchiature TC dotate di idoneo software è chiamata Tomografia Computerizzata Quantitativa (QCT). Questa tecnica è l'unica che permette di valutare separatamente la componente trabecolare da quella corticale e di misurare il contenuto minerale osseo su di un reale volume (espresso in mg/cm³). La capacità della QCT di misurare selettivamente l'osso trabecolare, sede di più elevato turnover, rende ragione della elevata specificità di questa metodica nel discriminare i soggetti sani da quelli osteoporotici. Le vertebre che possono essere misurate vanno da D₁₂ a L₄. Recentemente sono stati costruiti apparecchi QCT in grado di misurare il contenuto minerale osseo dello scheletro appendicolare e denominati pQCT (peripheral quantitative tomography). Questi utilizzano scansioni multiple di solito eseguite a livello del radio ultradistale. Il maggior vantaggio della QCT, specie in ambito pediatrico, è quello di non essere influenzata dalle dimensioni corporee e dello scheletro. Tuttavia l'elevata dose di radiazioni e la necessità di sedare i bambini ne limita enormemente il suo utilizzo.

Quantitative Ultrasound

La mineralometria con ultrasuoni Quantitative Ultrasound (QUS) rappresenta l'ultima novità nel campo delle metodiche densitometriche. Essa si basa sulle interazioni tra un fascio di onde ultrasonore ed il tessuto che esse attraversano. Gli ultrasuoni interagiscono con la materia in maniera totalmente differente dalle radiazioni elettromagnetiche ed hanno, quindi, la capacità di fornire informazioni diverse sulla struttura dell'osso.

Nello studio dell'osteoporosi con ultrasuoni vengono presi in considerazione due parametri: la velocità degli ultrasuoni nel mezzo attraversato (Speed Of Sound - SOS) e l'attenuazione degli ultrasuoni a larga banda (Broadband Ultrasound Attenuation - BUA).

Da recenti studi emerge che entrambi i parametri hanno una relazione sia con la massa sia con la struttura intrinseca dell'osso. Ciò consente a questa tecnica di ottenere informazioni aggiuntive sulla struttura non minerale dell'osso (matrice e midollo) e sulla sua organizzazione spaziale (disposizione ed entità delle trabecole).

Le misurazioni possono essere effettuate solo a livello periferico (calcagno, tibia, dita della mano) ed ogni strumento può misurare un solo sito.

L'utilizzo della densitometria con QUS appare interessante in campo pediatrico, grazie all'assenza di radiazioni ionizzanti. Alcune apparecchiature sono state calibrate per studiare segmenti scheletrici dei bambini (dita della mano per bambini con età superiore ai due anni e l'omero per i più piccoli di età) ma la dipendenza della misurazione da parametri non ancora completamente compresi, ne limita l'utilizzo routinario in alternativa alle metodiche convenzionali

Diagnosi biochimica

A seconda della loro origine e in base alla loro specificità, i marcatori del turnover osseo possono essere classificati in indicatori di funzione osteoblastica (marker di neodeposizione) e indicatori di funzione osteoclastica (marker di riassorbimento).

In generale, in conseguenza del turnover osseo, ad un aumento dei marcatori di riassorbimento corrisponde un incremento dei livelli sierici o urinari anche dei marcatori di neodeposizione.

Si può quindi comprendere come, dopo somministrazione di inibitori del riassorbimento scheletrico quali i bifosfonati si possa osservare, accanto ad un decremento rapido dei marcatori osteoclastici, una riduzione, anche se più lenta, dei marcatori di neodeposizione.

– Marcatori di neodeposizione ossea

- Fosfatasi alcalina totale (ALP). La ALP circolante è il marcatore biochimico di più ampio impiego. Nel siero esistono diverse frazioni circolanti di fosfatasi alcalina: gli enzimi di origine ossea ed epatica sono le frazioni più rappresentative.

La frazione ossea della fosfatasi alcalina è un enzima localizzato a livello della membrana cellulare degli osteoblasti, in grado di favorire la mineralizzazione della matrice per liberazione del fosfato inorganico e di consentire la formazione di apatite, che si deposita sulla matrice di osteoide.

L'enzima inoltre favorisce l'idrolisi del pirofosfato inorganico, potente inibitore del processo di cristallizzazione.

L'isoenzima osseo non presenta variazioni circadiane e la sua emivita sierica è di 1-2 giorni. Non viene metabolizzato a livello epatico.

- Osteocalcina (bone GLA protein - BGP). La BGP è la principale proteina non collagenica presente a livello osseo. La proteina viene sintetizzata unicamente dagli osteoblasti e la maggior parte di essa si lega all'idrossiapatite nella matrice dell'osso, grazie all'elevata affinità per gli ioni calcio da parte dei residui di acido glutammico. Una quota pari a circa il 20% della proteina passa in circolo, dove può essere dosata mediante tecniche di immuno-affinità. La proporzione tra la quota di osteocalcina incorporata nella matrice e la quota circolante è variabile.

L'osteocalcina circolante ha una breve emivita e viene rapidamente eliminata per via renale; la filtrazione avviene a livello glomerulare con degradazione parziale a livello tubulare.

Dal punto di vista fisiologico la sintesi dell'osteocalcina è regolata a livello genico dall'1-25(OH)₂D₃.

I livelli di osteocalcina sono superiori nei bambini in accrescimento e nelle osteopatie caratterizzate da elevato rimodellamento osseo.

- Propeptidcarbossiterminale del collagene tipo I. Il collagene più rappresentato nell'organismo è il collagene di tipo I. Questo viene sintetizzato sotto forma di precursore proteico (procollagene) alla cui estremità sono presenti due residui, il propeptidcarbossiterminale (PICP) e il polipeptide aminoterminale (PINP). Questi peptidi vengono scissi dalla molecola originaria per opera delle proteasi specifiche prima che la molecola di collagene così derivata possa organizzarsi nella definitiva struttura fibrillare. I frammenti non sono incorporati a livello di matrice ma rilasciati nel fluido extracellulare. Il rapporto tra collagene depositato e frammenti rilasciati è unitario. Poiché ad ogni clivaggio corrisponde la sintesi di una molecola di collagene, si ritiene che il propeptidcarbossiterminale e il polipeptide aminoterminale circolanti riflettano la sintesi del collagene tipo I. I peptidi rilasciati nel sangue durante il processo di sintesi del collagene di tipo I e quindi le loro concentrazioni nel plasma vengono utilizzati come marcatore di neoformazione ossea.

– Marcatori di riassorbimento osseo

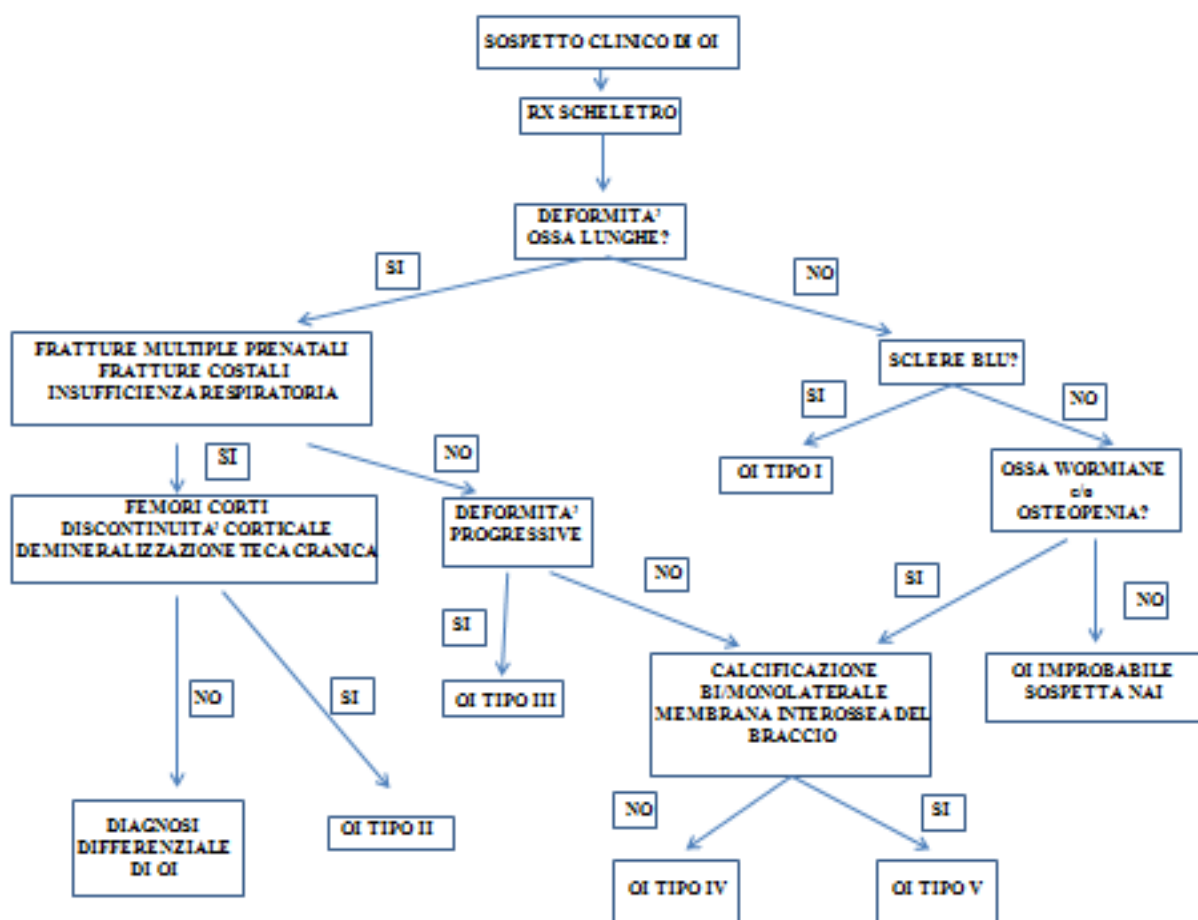
- Fosfatasi acida tartrato resistente. È uno dei sei isoenzimi della fosfatasi acida, presente nei granuli degli osteoclasti e secreta durante la fase di riassorbimento osseo. Codificata sul cromosoma 19, viene prodotta

anche da altre cellule, quali i macrofagi. Per questa sua duplice sintesi essa non viene considerata specifica quindi raramente utilizzata per la valutazione del turnover osseo.

- o Telopeptidecarbossiterminale del collagene tipo I. Durante la degradazione della matrice ossea si liberano frammenti delle regioni telopeptidiche, molti dei quali contenenti piridinoline che vengono escreti senza metabolizzazione. I telopeptidi del collagene di tipo I (telopeptidecarbossiterminale, e telopeptideamino terminale, o NT_x) sono presenti in tutti i tessuti che contengono collagene di tipo I. Dall'ulteriore degradazione del telopeptidecarbossiterminale deriva un octapeptide definito come CT_x. Dopo la formazione dei cross-links, i telopeptidi sono rilasciati esclusivamente durante la fase di riassorbimento osseo. In considerazione di queste caratteristiche e della semplicità di determinazione questi marcatori attualmente trovano ampio uso per la valutazione del turnover osseo.

Una volta posta diagnosi di OI (Figura 1), i pazienti necessitano di controlli periodici eseguiti da un team di consulenti (ortopedici, fisioterapisti, psicologi, cardiologi, odontoiatri, otorinolaringoiatra e genetisti) coordinati da pediatri e internisti.

Figura 1. Algoritmo diagnostico



2.3 Prognosi

L'OI è una patologia cronica che limita sia l'aspettativa di vita che la sua qualità.

I neonati con OI tipo II solitamente muoiono entro pochi mesi o nel primo anno di vita.

Occasionalmente, un bambino con quadro radiografico tipo II ed estremo deficit di crescita può sopravvivere sino all'adolescenza. Gli individui con OI tipo III hanno una ridotta aspettativa di vita con picchi di mortalità per cause polmonari nella prima infanzia, nell'adolescenza e nella quarta decade di vita. La "quoad functionem" di questi pazienti è solitamente dipendente da ausili ortopedici. I bambini con OI tipo IV solitamente sono in grado di camminare autonomamente o con l'ausilio di "stampelle".

3. Terapia

Il trattamento è chirurgico, riabilitativo e medico.

Terapia chirurgica

La gestione ortopedica dell'OI inizia al momento della diagnosi. Nel bambino si avvale di interventi di osteotomie e di osteosintesi che servono a prevenire e/o curare le deformità delle ossa lunghe e a ridurre il rischio di fratture scomposte migliorando in tal modo i deficit funzionali.

Le cure ortopediche servono a valutare e a correggere la scoliosi, a stabilizzare la lassità articolare, allineare fratture e correggere le dismetrie degli arti inferiori che impediscono la regolare deambulazione.

Per gli interventi di osteosintesi a carico degli arti superiori ed inferiori possono essere utilizzati "chiodi" endomidollari sia non espansibili (TEN o Kirshner) che espansibili (Bailey-Dubow o FassierDuval), in relazione all'età del bambino, delle dimensioni dell'osso e del grado di osteoporosi.

Le deformità della colonna vertebrale conseguenti prevalentemente a fratture, causano difficoltà a mantenere la posizione seduta, dolore e complicanze respiratorie potenzialmente a rischio di vita. La scoliosi, che è la deformità della colonna vertebrale che con maggiore frequenza interessa i pazienti affetti dalla forma di OI tipo III e IV, è difficile da trattare con l'utilizzo di "corsetti" a causa della plasticità delle ossa e della conseguente tendenza alla deformabilità dell'arcata costale con scarsi o nulli effetti sulla progressione della curva scoliotica. È consigliabile, invece, in questi pazienti, eseguire l'intervento chirurgico di "blocco intramidollare" mediante posizionamento di barre di Harrington e fissaggio della colonna per diminuire il rischio di più gravi deviazioni spinali.

I pazienti con invaginazione basilare sono a rischio di complicanze quali compressione, siringomielia, ernie, idrocefalo e possono richiedere interventi neurochirurgici complessi.

Terapia fisioterapica e riabilitativa

Il trattamento riabilitativo, che favorisce lo sviluppo neuromotorio del bambino, deve essere precoce: precedere e seguire ogni intervento chirurgico. Deve essere mirato inoltre alle effettive capacità ed esigenze del bambino, ricordando che il livello di autonomia motoria è a volte inferiore alle potenzialità del paziente e condizionato dalla paura del rischio-frattura e dal dolore. Di grande utilità sono l'attività in piscina e la rieducazione respiratoria.

Un corretto e coordinato trattamento riabilitativo ha lo scopo di prevenire e trattare le fratture, sviluppare le capacità motorie, la forza muscolare, il grado di mobilità articolare, di prevenire le contratture muscolari e correggere le anomalie di allineamento degli arti inferiori.

L'obiettivo terapeutico della fisioterapia è il miglioramento delle abilità funzionali e di deambulazione, lo sviluppo di strategie compensatorie e il raggiungimento di una propria autonomia motoria.

Di fondamentale importanza è una accurata valutazione clinica del paziente e delle sue capacità funzionali e motorie al fine di sviluppare un programma di trattamento riabilitativo specifico ed individuale.

Terapia medica

Non esistono attualmente farmaci in grado di correggere il difetto che sta alla base della malattia. Ad oggi l'unico trattamento che si è dimostrato efficace, soprattutto in età pediatrica, in termini di dimezzamento della fratture, aumento della densità minerale ossea e di riduzione del dolore è rappresentato dall'uso dei bifosfonati.

I *bisfosfonati* (BPs) sono composti caratterizzati dalla presenza di due legami carbonio-fosforo e da due catene laterali R_1 e R_2 . La catena R_1 , generalmente corta partecipa al legame con la matrice ossea mineralizzata, mentre la catena R_2 è responsabile delle proprietà biologiche dei bisfosfonati e differisce notevolmente da composto a composto. I bisfosfonati sono strutturalmente analoghi del pirofosfato, con un atomo di carbonio al posto dell'atomo di ossigeno. Ciò rende i BPs resistenti alla rapida idrolisi da parte delle pirofosfatasi dell'organismo e quindi idonei all'impiego in vivo.

Essi hanno una elevata affinità per la fase solida del fosfato di calcio, ai cui cristalli si legano, ostacolando la crescita.

Il rischio di osteomalacia, evidenziato con l'impiego dei primi BPs è stato del tutto superato con le nuove molecole che si sono dimostrate attive a dosaggi basati sul peso corporeo (mg/Kg).

I BPs in base ai differenti meccanismi di azione vengono classificati in 2 gruppi:

- i composti contenenti un gruppo amminico (N-BPs);
- i composti privi del gruppo amminico.

Il potenziale terapeutico di questi composti è legato alla loro capacità di inibire il riassorbimento osseo sia spontaneo sia indotto da vari agenti, come il PTH e le citochine. Per tale proprietà essi sono stati utilizzati nella terapia di svariate affezioni caratterizzate da un eccessivo riassorbimento osseo quali iperparatiroidismo, malattia ossea di Paget, malattia neoplastica dello scheletro e l'osteoporosi.

Il potere anti-riassorbitivo dei diversi analoghi varia da 1 a oltre 5000 volte ed è in gran parte riferibile alla differente struttura della catena laterale.

Le superfici sottoposte ad attivo riassorbimento costituiscono il target specifico dei BPs e ciò consente di sottrarre all'azione di questi agenti le zone di osso in fase di quiescenza.

L'affinità per la fase minerale dell'osso è diversa per i vari BPs (zoledronato>risedronato>ibandronato>alendronato>olpadronato>neridronato-pamidronato>clodronato>etidronato); ciò potrebbe parzialmente giustificarne la differente potenza anti-riassorbitiva.

I BPs vengono incorporati nella matrice ossea, l'emivita è molto lunga, tanto da essere calcolata in alcuni anni. È stata osservata una tendenza variabile dei differenti analoghi ad accumularsi nell'osso e ciò sarebbe funzione delle caratteristiche fisico-chimiche delle singole molecole, prima fra tutte l'affinità per i cristalli di idrossiapatite.

Terapia psicologica

L'osteogenesi imperfetta è una malattia cronica e come tale necessita di sostegno psicologico per le importanti ripercussioni sulla famiglia, sullo sviluppo emotivo del paziente, dapprima bambino, poi adolescente ed infine adulto.

Il suo problema è quello di crescere con l'aiuto della famiglia, del medico curante, dello psicologo seguendo un percorso educativo ottimale e tendere verso una progressiva indipendenza, sviluppare le proprie competenze e capacità ed infine diventare una persona adulta in grado di gestire la sua malattia e le problematiche che ne derivano.

La famiglia deve essere dapprima sostenuta nel ridefinire una modalità per affrontare il futuro in modo positivo rimuovendo il senso di colpa determinato dalla malattia genetica. Essa deve essere aiutata a partecipare attivamente ad affrontare problemi organizzativi evitando l'isolamento e realizzando in varie forme il fenomeno dell'associazionismo. La partecipazione attiva attraverso le associazioni assume un forte valore positivo quando riesce a realizzare il concetto di "alleanza terapeutica" fra famiglia, malato ed operatori sanitari.

4. Implementazione del PDTA

4.1 Accesso al percorso

La prima visita per sospetta osteogenesi imperfetta viene effettuata presso lo Sportello Malattie Rare - ambulatorio di prima valutazione sito presso la Clinica di Dermatologia (piano terra) del Policlinico Umberto I di Roma.

La prima visita ha lo scopo di inquadrare il paziente e di programmare le indagini utili alla diagnosi.

In caso di necessità di una valutazione clinica di genetica medica (richiesta test genetico, diagnosi differenziale in quadri atipici, ecc), sarà possibile rivolgersi all'ambulatorio di genetica medica presso la UOC Laboratorio di Genetica Medica dell'AO San Camillo-Forlanini, chiamando ai numeri 06-5870-4355/4622 (tutti i giorni dal lunedì al venerdì, dalle 8.00 alle 10.30, specificando la richiesta).

4.2 Percorso clinico

Negli accessi successivi al primo il paziente effettuerà, presso il Presidio Regionale ubicato nel Dipartimento di Pediatria, in regime di day hospital esami ematochimici di I e II livello, del metabolismo osseo, prelievo per indagine genetica, radiografia dello scheletro, densitometria minerale ossea, elettrocardiogramma ed ecocardiogramma con videat cardiologico, esame audiometrico e timpanogramma con videat otorinolaringoiatra, radiografia ortopanoramica con videat odontoiatrico, spirometria con videat pneumologico, videat ortopedico e fisioterapico, videat oculistico.

Presa visione della storia clinica e dei risultati degli esami biomorali e delle indagini clinico-strumentali si pone diagnosi. Nel caso in cui si tratta di OI ed il paziente presenti i criteri per iniziare il trattamento (almeno due fratture nell'anno precedente e/o deformità, con un quadro di riduzione della densità minerale ossea per i pazienti pediatrici ed un quadro di osteoporosi per i pazienti adulti) verrà inserito nel protocollo terapeutico e follow-up.

4.3 Percorso terapeutico-assistenziale

Il trattamento medico prevede infusioni con neridronato per via endovenosa ogni 3 mesi alla dose di 2mg/Kg, fino ad un massimo di 100 mg, diluiti in 100 ml di soluzione fisiologica, infusi in 90 minuti.

I pazienti che presentano fratture e/o deformità verranno trattati presso il Dipartimento di Scienze dell'Apparato Locomotore del Policlinico Umberto I e coloro che necessiteranno di fisioterapia verranno inviati presso il Centro Vojta di Roma dove dopo una valutazione specialistica saranno inseriti in un programma di riabilitazione.

In caso di emergenza/urgenza i pazienti verranno presi in carico dai medici del Presidio presso il Dipartimento di Emergenza e Accettazione del Policlinico Umberto I.

Il monitoraggio della malattia include:

Controllo clinico con esame obiettivo generale completo (che includa la rilevazione dei parametri auxologici) ogni 3 mesi.

- Esami bioumorali di I livello e del metabolismo osseo ogni 6 mesi
- Densitometria minerale ossea ogni 12 mesi
- Radiografia della colonna vertebrale ogni 12 mesi
- Ecocardiogramma ogni 12 mesi
- Esame audiometrico ogni 12 mesi
- Videat odontoiatrico ogni 12 mesi
- Videat oculistico ogni 12 mesi
- Videat ortopedico e fisioterapico in base all'evoluzione della patologia (6-12 mesi)
- Videat oculistico ogni 24 mesi
- Videat neurologico in presenza di sintomi
- Videat psicologico

Ai medesimi controlli verranno sottoposti anche i pazienti che non effettuano terapia.

L'integrazione con i Servizi Territoriali ed i Medici di Medicina Generale viene svolta tramite il coinvolgimento dei Servizi Territoriali della Medicina Preventiva, radiodiagnostica e dei Dipartimenti Materno Infantili delle ASL, sia nel processo di selezione delle gravidanze a rischio per anamnesi familiare positiva di OI, sia nella presa in carico del paziente una volta dimesso. Il pediatra di base nonché il medico di medicina generale partecipano alla gestione del paziente avendo garantito il più ampio accesso alla documentazione medica del paziente, nonché collaborando nell'iter terapeutico assistenziale.

4.4 Aspetti socio-assistenziali

Durante il processo diagnostico i pazienti con sospetto di patologia rara usufruiscono del codice di esenzione R99, per le prestazioni volte alla conferma/esclusione della diagnosi. Una volta accertata la diagnosi viene rilasciata apposita certificazione dal Centro di Riferimento, con cui il paziente può recarsi alla ASL di riferimento e richiedere il codice di esenzione specifico per malattia rara (RNG060). Tale codice serve al malato per avere gratuitamente esami utili nel follow-up clinico, biochimico e strumentale, per i farmaci relativi alla patologia di base elencati nel piano terapeutico e per apparecchiature/presidi/ausili per la deambulazione. Sulla base del quadro clinico può essere prevista la richiesta di indennità integrativa (età pediatrica) e di invalidità civile (età adulta). Sulla base della gravità della patologia potrà altresì essere richiesta la possibilità di usufruire dei diritti previsti dalla legge 104/1992 per il paziente o per suoi genitori (se paziente minorenne).

Associazioni

Associazione Italiana Osteogenesi Imperfetta (AS.IT.OI)

L'associazione ha contatti mensili con il Responsabile Regionale per valutare il grado di compliance terapeutico dei pazienti ed il loro gradimento delle strutture assistenziali.

Bibliografia

1. Mckusick.V.A. *Heritable Disorders of Connective Tissue*. Mosby, St. Louis, 1972..
2. Dagleish R. *The human type I collagen mutation database*. *Nucleic acidsRes* 1998;26:253-5.
3. Zeitlin L, Fassier F, Glorieux F.H. *Modern approach to children with osteogenesis imperfecta*. *J PediatrOrthop B* 2003;12:77-86.
4. Lapunzina P, Aglan M, Temtamy S, Caparros-Martin JA, Valencia M, Letòn R, Martinez-Glez V, Elhossini R, Amr K, Vilaboa N, Ruiz-Perez VL. *Identification of frameshift mutation in osterix in a patient with recessive osteogenesis imperfecta*. *Am J Hum Genet* 2010;87:110-114.
5. Alanay Y, Avaygan H, Camacho N, Utine EG, Boduroglu K, Aktas D, Alikasiflogu M, Tuchilek E, Orhan D, Bakar FT, Zabel B, Superti-Furga A, Bruckner-Tuderman L, Curry CJR, Pyott S, Byers PH, Cohn DH, Akarsu N, Krakow D. *Mutations in the gene encoding the RER protein FKBP65 cause autosomal-recessive osteogenesis imperfecta*. *Am J Hum Gen* 2010;86:551-559.
6. Chang W, Barnes AM, Cabral WA, Bodurtha JN, marini JC. *Prolyl 3-hydroxylase1 and CRTAP are mutually stabilizing in the endoplasmic reticulum collagen prolyl 3-hydroxylation complex*. *Hum Mol Gen* 2010;19:223-234
7. Glorieux F.H. *A disease of the osteoblast*. *Lancet* 2001;suppl.358:s45.
8. Glorieux F.H, Bishop NJ, Plotkin H. *Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta*. *N Engl J Med* 1998;339:947-52.
9. Plotkin H, Rauch F, Bishop NJ. *Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under 3 years of age*. *J ClinEndocrinolMetab* 2000;85:1846-50.
10. Rauch F, Plotkin H, Travers R. *Osteogenesis imperfecta types I, III and IV: effect of pamidronate therapy on bone and mineral metabolism*. *J ClinEndocrinolMetab*2003;88:986-92.
11. Rauch F, Plotkin H, Zeitlin L. *Bone mass, size and density in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. Effect of intravenous pamidronate therapy*. *J Bone Miner Res* 2003,18:610-4.
12. Sillence DO. *Osteogenesis imperfecta: an expanding panorama of variants*. *ClinOrthop* 1981;159:11-25.
13. Lund A.M, Nichols A.C, Schwartz M, Skovby F. *Parental mosaicism and autosomal dominant mutations causing structural abnormalities of collagene I are frequent in families with osteogenesis imperfecta type III/IV*. *ActaPaediatr* 1997;86:711-18.
14. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B. *Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche 1997*. *Am. J. Med. Genet* 1998;77:31-7.
15. Glorieux F.H, Rauch F, Plotkin H. *Type V osteogenesis imperfecta : a new form of brittle bone disease*. *J Bone Miner Res* 2002;15:1650-8.
16. Glorieux F.H, Ward LM, Rauch F. *Osteogenesis imperfecta type VI. A form of brittle bone disease*. *J Bone Miner Res* 2002;17:30-8.
17. Ward LM, Rauch F, Travers R. *Osteogenesis imperfecta type VII: an autosomal recessive form of brittle bone disease*. *Bone* 2002;31:12-8.
18. Rauch F, Glorieux F.H. *Osteogenesisimperfecta*. *Lancet* 2004;363: 1377-85.
19. Engelbert R.H, Gerver W.J, Breslau-Siderius L.J. *Spinal complication in osteogenesis imperfecta*. *Actaorthop Scand* 1998;69:283-6.
20. Charnas L.R, Marini J.C. *Communicating hydrocephalus, basilar invagination and other neurological features in osteogenesis imperfecta*. *Neurology* 1993;43:2603-8.

21. Greggio N.A, Rigon F, Zacchello F. Osteogenesi imperfetta. *Osteopatie Pediatriche Emergenti* 2003;5/2:139-52.
22. Dong Y.L, Tae-Joon C, In Ho C. Clinical and radiological manifestation of osteogenesis imperfecta type V. *J Korean Med Sci* 2006;21:709-14.
23. Sarathchandra P, pope FM, Kayser MV. A light and electron microscopic study of osteogenesis imperfecta bone sample, with reference to collagene chemistry and clinical phenotype. *J Pathol* 2000;192:385-95.
24. Ward L.M, Rauch F, Travers R. Osteogenesis imperfecta type VII: an autosomal recessive form of brittle bone disease. *Bone* 2002;31:12-8.
25. Byers PH. *Osteogenesis imperfecta. Connetive Tissue and its Heritable Disorders: molecular, genetic and medical aspects.* New York: Wiley-LissInc, 1993:317-50.
26. O'Connel AC, Marini JC, evaluation of oral problems in an osteogenesis imperfecta population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 1999;87:189-96.
27. Khashu m, pelligra G, Sandor G. Right-sided cardiac involvement in osteogenesis imperfecta.. *J Heart Valve Dis.* 2006;15:588-90.
28. Hayes M, Parker G, Eil J. Basilar impression complicating osteogenesis imperfecta. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1999;66:357-62.
29. Hanscom DA, Bloom BA. The spine in osteogenesisimperfecta. *OrthopClin North Am* 1988;19:449-58.
30. Viterwaal CS, Yan Der HulST. Scoliosis in children with osteogenesis imperfecta: influence of severity of diseases and age of reacting motor milestones. *Eur Spine J* 2003;12:130-4.
31. Charpman S, Hall CM. Non-accidental injury or brittle bones. *Pediatr Radiol* 1997;27:106-10.
32. Khosla S, Kleerekoper M. *Biochemical markers of bone in: primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.* Fourth edition, Lippincot-Raven, Philadelphia, 1999.
33. Jones S.J, Glorieux F.H. Travers R. The microscopic structure of bone in normal children and patients with osteogenesis imperfecta. *Calcif Tissue Int* 1999;64:8-17.
34. Steiner R.D, Pepin M, Byers PH. Studies of collagen synthesis and structure in the differentiation of childe abuse from osteogenesis imperfecta. *J Pediatr* 1996;128:542-7.
35. Bulas D. et al. Variable prenatal appearance of osteogenesis imperfecta. *J. UltrasoundMed*1994;13:419-26.
36. Mottes M, Sangalli A, Pignatti PF. Haplotype analysis of collagene type I genes in the general population and in osteogenesis imperfecta families. *Am J Med Genet* 1993;45:217-22.
37. Gramp S, Steiner E, Imhof H. Radiological diagnosis of osteoporosis. *EurRadiol* 1997;7:511-19.
38. Mayo-Smith W, Rosenthal D.I. Radiographic appearance of osteopenia. *RadiolClin North Am* 1991;29:37.
39. Schneider R. et al. Radiologic methods of evaluating generalized osteopenia. *Orthop. Clin. North Am* 1984;15:631-51.
40. Southard R.N, Morris J.D, Mahan J.D. Bone mass in healthy children: measurement with quantitative DXA. *Radiology* 1991;179:735-8.
41. Koo W.W, Walters J, Bush A.J. Technical considerations of dual-energy X-ray absorptiometry-based bone mineral measurement for pediatric subjects. *J Bone Miner Res* 1995;10:1998-2004.
42. Lapillonne A.A, Glorieux F.H. Salle B.L. Mineral balance and whole body bone mineral content in very low-birth-weight infants. *ActaPaediatr [suppl]* 1994;405:117-122.
43. Rupich R.C, Specker B.L, Lieuw A. Gender and race differences in bone mass during infancy. *Calcif. Tissue Int* 1996;58:395-7.
44. Braillon P.M, Salle B.L, Brunet J. Dual energy X-ray absorptiometry measurement of bone mineral content in new born : validation of the technique. *Padiatr. Res.* 1992;32:77-80.

45. Del Rio L, Carrascosa A, Pons F. Bone mineral density of the lumbar spine in white Mediterranean spanish children and adolescents: changes related to age, sex and puberty. *Pediatr. Res.* 1994;35:362-6.
46. Venkataraman P, Ahluwalia B.W. Total bone mineral content and body composition by X-raydensitometry in newborn. *Pediatrics* 1992;90:762-70.
47. Katzman D.K, Carter D.R et al. Clinical and anthropometric correlates of bone mineral acquisition in healthy adolescent girls. *J ClinEndocMetab.* 1991;73:1332-40.
48. Hangartner T, Gilsanz V. Evaluation of cortical bone by CT. *J Bone Miner Res* 1996;11:1518-25.
49. Karantanas A.H, Kalef-Hezra J.A, Glaros P.C. Quantitative computed tomography for bone mineral measurements by photon absorptiometry and computed tomography. *Osteoporosis Int.* 1992;2:82-7.
50. Lakes R, Yoon H.S, Katz J.L. Ultrasonic wave propagation and attenuation in wet bone. *J Biomed Eng* 1986;8:143-8.
51. Rubin C.T, Pratt G.W, Porter A.L. The use of ultrasound in vivo to determine acute change in the mechanical properties of bone following intense physical activity *J. Biomec. Ch.* 1987;20:723-7.
52. Kaufan J.J, Einhorn T.A. Prospective ultrasound assessment of bone. *J. Bone Miner Res* 1993;8:517-25.
53. Khosla M. *Biochemical markers of bone turnover, primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism* 1999.
54. Baron R, Gertner JM, Lang R. Increased bone turnover with decreased bone formation by osteoblast in children with osteogenesis imperfecta. *Pediatr Res* 1983;17:204-7.
55. Brenner RE, Vetter U, Bollen AM. Bone resorption assessed by immunoassay of urinary cross-linked collagen peptides in patients with osteogenesis imperfecta. *J Bone Min Res* 1994;9:993-7.
56. Castell S, Yasumura s, Fusi MA. Plasma osteocalcin levels in patients with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr* 1986;109:88-91.
57. Astrom E. Soderhall S. Beneficial effect of bisphosphonate during five years of treatment of severe osteogenesis imperfecta.. *ActaPaediatr* 1998;87:64-8.
58. Saggese G. Livelli normali di osteocalcina in età pediatrica. *RivItPed.* 1989;15:109-12.
59. Antoniazzi F. Mottes M, Fraschini P. Osteogenesisimperfecta: pratical treatment guidelines. *Paediatric Drug* 2000;6:465-88.
60. Cubert R, Cheng E.Y, Mack S. Osteogenesis imperfecta: mode of delivery and neonatal outcome. *ObsetGynecol* 2001;97:66-9.
61. Engelbert R:H, Puijjs H.E, Beemer F.A. Osteogenesis imperfecta in chillhood: treatment strategies. *Arch Phys Med Rehabil* 1998;79:1590-4.
62. Gargan MF, Wisbeach A, Fixsen JA. Humeral rodding in osteogenesis imperfecta. *J PediatrOrthop* 1996;16:719-22.
63. Cole W. Early surgical management of severe forms of osteogenesis imperfecta. *Am. J Med. Genet* 1993;45:270-4.
64. Brunelli P, Novati P. Complications of elongating intramedullary rodding in osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet* 1993;45:275.
65. Lyhmann S.J, Sheridan J.J, Capelli A.M. Management of lower-extremity deformities in osteogenesis imperfecta with extensible intramedullary rod technique: a 20 year experience. *J PediatrOrthop* 1998;18:88-94.
66. Peluso A, Cerullo M. Malignant hypertermia susceptibility in patients with osteogenesis imperfecta. *PaediatrAnaesth* 1995;5:398-9.
67. Russel DJ, Rosenbraun P, Gowland C. *Gross Motor Function Measure Manual.* Hamilton, Ontario, Canada: McMaster University 1993.

68. Msall ME, Di Gaudio K, Duffy LC. Normative sample of an instrument for tracking functional independence in children. *ClinPediatr* 1994;33:431-8.
69. Chevrel G, Meunier PJ. Are drugs helpful in adults with osteogenesis imperfecta? *RevRhum Engl Ed* 1997;64:283-6.
70. Monti E, Mottes M, Frascini P, Brunelli PC, Forlino A, Venturi G, Doro F, perlini S, Carvarzene P, Antoniazzi F. Current and emerging treatments for the management of osteogenesis imperfecta. *Ther Clin Ris Manag* 2010;6:367-381
71. Pedersen U, Charles P, Hansen HH. Lack of effects of human calcitonin in osteogenesis imperfecta. *Acta Orthop Scan* 1985;56:260-4.
72. Ohlsson C, Bengtsson B, Isaksson OGP. Growth Hormone and Bone. *Endocr Rev* 1998;19:55-79.
73. Ernst M, Rodan GA. Increased activity of insulin-like growth factor (IGF) in osteoblastic cells in the presence of growth hormone (GH): positive correlation with the presence of the GH-induced IGF-binding protein BP-3. *Endocrinology* 1990;127:807-14.
74. Hock JM, Centrella M, Canalis E. Insulin-like growth factor I has independent effects on bone matrix formation and cell replication. *Endocrinology* 1988;122:254-60.
75. Wergedal JE, Mohan S, Lundy M. Skeletal growth factor and other factors known to be present in bone matrix stimulate proliferation and protein synthesis in human bone cells. *J Bone Mineral Res* 1990;5:179-86.
76. Marini JC, Bordenick S, Heavner G. The growth hormone and somatomedin in short children with osteogenesis imperfecta. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:251-6.
77. Antoniazzi F, Bertoldo F, Mottes M. Growth hormone treatment in osteogenesis imperfecta with quantitative defect of type I collagen synthesis. *J Pediatr* 1996;129:432-39.
78. Fleisch H. Bisphosphonates. History and experimental basis. *Bone* 1987;8:23-8.
79. Fleisch H. New bisphosphonates in osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1993;Suppl.2:515-22.
80. Nancollas GH. et al. Mineral binding affinities of bisphosphonates. *Bone* 2002;30(suppl.3):42S.
81. Graham R, Russel G. Bisphosphonates: mode of action and pharmacology. *Pediatrics* 2007;119:S150-S161.
82. Frith JC, Rogers MJ. Antagonism between nitrogen-containing and non-nitrogen-containing bisphosphonates in vitro. Evidence for a bisphosphonate transporter? *Bone* 2002;30(Suppl.3):41S.
83. Rauch F, Munns C, Land C, Glorieux FH. Pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: effect of treatment discontinuation. *J Clin Endocr Metab* 2006; 91:1268-1274.
84. Coxon F. et al. A phosphonocarboxylate of risedronate (NE 10790) inhibits rabeprnilation in osteoclasts in vivo and disrupts the membrane localization of rab proteins in osteoclast in vitro. *Bone* 2002;30(Suppl.3):39S.
85. Glantsghing H et al. Alendronate mechanism of action: the role of geranylgeranylation in p70skinase-dependent osteoclast survival. *Bone* 2002;30:(Suppl.3)41S.
86. Virerack V et al. Bisphosphonates pamidronate and zoledronic acid stimulate osteoprogesterin production by primary human osteoblast. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;291:680-6.
87. Fromigue O, Body JJ. Bisphosphonates influence the proliferation and the maturation of normal human osteoblasts. *J Endocrinol Invest* 2002;25:539-46.
88. Cheung MS, Glorieux FH, Rauch F. Large osteoclasts in pediatric osteogenesis imperfect patients receiving intravenous pamidronate. *J Bone and Min Res* 2009;24:669-674.
89. Gatti D, Antoniazzi F, Prizzi R. Intravenous Neridronate in Children with Osteogenesis Imperfecta: a randomized controlled study. *J Bone Miner Res* 2005;20:758-63.
90. Marini JC, Gerber NL. Osteogenesis Imperfecta. Rehabilitatio and prospects for gene therapy. *JAMA* 1997;277:746:50.

91. Wayne A, Marini C, Marini J. High proportion of mutant osteoblasts is compatible with normal skeletal function in mosaic carriers of osteogenesis imperfect. *Am J Hum Genet* 2004;74:752-760.
92. Grassi G, Forlino A, Marini JC. Antisense oligodeoxynucleotides selectively suppress expression of the mutant alpha 2(I) collagen allele in type IV osteogenesis imperfecta fibroblast. A molecular approach to therapeutics of dominant negative disorders *J Clin Invest* 1996;97:448-54.
93. Genant HK, Wucy Van Kujk C. et al. Vertebral fracture assessment using a semi-quantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993;8:1137-48.
94. Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, Marini JK. New perspectives on osteogenesis imperfect. *Nat Rev Endocrinol* 2011 Jun 14;7(9):540-57
95. Van Dijk F.S, Cobben J.M, kariminejad A. Osteogenesis Imperfecta: a review with clinical examples. *Molecular Syndromology*. 2011;2,1-20