

AKTUALNE ZASADY DIAGNOSTYKI ORAZ ZMIANY KLASYFIKACJI WRODZONEJ ŁAMLIWOŚCI KOŚCI (OSTEOGENESIS IMPERFECTA)

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ДІАГНОСТИКИ ТА КЛАСИФІКАЦІЇ НЕДОСКОНАЛОГО ОСТЕОГЕНЕЗУ

Paweł Abramowicz¹, Adam Artemiuk², Jerzy Konstantynowicz¹

Павел Абрамович¹, Адам Артемюк², Єжи Константинович¹

¹*Klinika Pediatrii i Zaburzeń Rozwoju Dzieci i Młodzieży, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Uniwersytecki Dziecięcy Szpital Kliniczny im. Ludwika Zamenhafa,*
²*Studenckie Koło Naukowe Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Polska*

¹*Кафедра педиатрии и нарушения развития, Детская Клиническая больница им. Доктора Л. Заменгофа,*

²*Студенческая научная ассоциация, Белостокский Медицинский Университет, Белосток, Польша*

Abstract. The definition and classification of osteogenesis imperfecta (OI) have been transformed since last two decades. In the past, it has been described as a type I collagenopathy due to identified mutations in COL1A1 and COL1A2 genes encoding collagen type I which led to all OI cases. At least 10 genes involved in the process of type I collagen biosynthesis have been described until now. COL1A1/2 genes are responsible for almost 90% of OI prevalence. However, there is a number of newly discovered genes which encode proteins involved in posttranslational overmodification of procollagen, whereas mutations in these genes lead to approximately 10% types of OI inherited recessively. This review provides an update on the traditional Sillence classification and also recent developments in understanding of underlying mechanisms in OI. The paper discusses currently published modification of the OI classification (new types of the disease: V-VIII) and a new approach to the diagnostic methods focusing mainly on phenotypic manifestation, independent of the genetic or molecular background. We point out the importance of clinical symptoms and severity of the disorder of which both appear the most useful criteria for management of OI patients in everyday practice.

Wstęp.

Wrodzona łamliwość kości (*osteogenesis imperfecta*, OI) to grupa chorób uwarunkowanych genetycznie polegających na zaburzeniach budowy kolagenu i objawiających się defektem strukturalnym, który prowadzi do nadmiernej kruchości kości. Pod koniec lat 70-tych XX wieku David Sillence opracował pierwszą systematyczną klasyfikację choroby opartą na stopniu ciężkości przebiegu klinicznego [1].

Przyczynę choroby stanowi nieprawidłowa budowa i/lub ilość kolagenu typu I w tkance kostnej, czego konsekwencją jest obniżona wytrzymałość kości na deformacje i siły rozciągająco-ściskające. W zdecydowanej większości podłożem genetycznym OI są mutacje w genach kodujących łańcuchy $\alpha 1$ i $\alpha 2$ kolagenu typu I (COL1A1 i COL1A2)[2]. W ostatnich latach opisano szereg nowych przypadków, które pomimo identycznego lub bardzo podobnego przebiegu klinicznego, nie były zwią-

Вступ.

Недосконалий остеогенез (*osteogenesis imperfecta*, HO) включає в себе групу генетичних захворювань, що супроводжуються порушеннями будови колагену та проявляються структурним дефектом, який призводить до надмірної крихкості кісток. У кінці 70-х років XX століття Девід Сіленс (David Sillence) розробив першу систематичну класифікацію захворювання, в основі якої лежить тяжкість клінічного перебігу захворювання [1].

Причиною хвороби є неправильна будова та/або недостатність колагену I-го типу в кістках, що призводить до зниження міцності кістки та її деформації внаслідок розтягнення або стиснення. У переважній більшості в основі HO лежать мутації в генах, що кодують ланцюги $\alpha 1$ і $\alpha 2$ колагену I типу (COL1A1 і COL1A2) [2]. В останні роки описуються нові випадки HO, які, незважаючи на ідентичну або дуже схожу клініч-

zane z mutacjami w genach kodujących łańcuchy kolagenu, lecz z mutacjami genów współuczestniczących w przemianach post-translacyjnych syntetyzowanych podjednostek prokolagenu. Aktualnie w bazie OMIM® (*Online Mendelian Inheritance In Man*: <http://omim.org/>) odnaleźć można aż 12 typów OI o różnej manifestacji klinicznej i typie dziedziczenia [3-7]. Nowe typy OI zostały wyróżnione w większości przypadków dzięki odkryciu nowych genów uczestniczących w biosyntezie kolagenu, lecz bez powiązania z fenotypem. Ta rozbieżność między genetyką a fenotypem stała się powodem dużego zamieszania w klasyfikacji, a przede wszystkim ujawniła trudności w zastosowaniu tej nowej, rozszerzonej klasyfikacji Sillence’a w praktyce klinicznej. Stąd pojawiły się w ostatniej dekadzie próby reklasyfikacji OI w oparciu o obraz kliniczny, co wydaje się użyteczniejsze w zastosowaniu klinicznym.

I. Historia nazwy oraz epidemiologia wrodzonej łamliwości kości

Wrodzona łamliwość kości (*osteogenesis imperfecta*, kostnienie niezupełne, zespół Ekmana i Lobsteina, syndrom Vrolika, glass-bone disease, brittle bone disease) – grupa chorób uwarunkowanych genetycznie, polegających na zaburzeniach w budowie kolagenu, objawiających się nadmierną kruchością kości (ang. *brittle bone*). Najstarszy przypadek chorego na OI pochodzi sprzed ponad 3000 lat i dotyczy opisu mumii dziecka z czasów starożytnego Egiptu [8]. Natomiast pierwsze naukowe doniesienie nt. pacjenta z OI z końca XVIII wieku podał Olaus Jakob Ekman (1788), który przedstawił przypadek rodzinnego występowania łamliwości kości i zaproponował nazwę „congenital osteomalacia” [9]. Termin „osteogenesis imperfecta” został po raz pierwszy użyty do opisanie choroby przez holenderskiego lekarza Willema Vrolika (1801-1863), który jako pierwszy wysunął także podejrzenie wrodzonego podłoża choroby [10]. Pierwsze informacje na temat mechanizmów dziedziczenia OI pochodzą z końca XIX w. i zostały przedstawione przez Martina Benno Schmidta.

Choroba występuje z częstością 1:15000 urodzeń [11], jednak dane epidemiologiczne powinny być traktowane z dużą ostrożnością, ze względu na możliwość asymptomatycznego przebiegu schorzenia. Mianowicie znaczna część osób z łagodniejszymi typami choroby i niewielką liczbą złamań pozostaje niezdiagnozowana, stwarzając czasem po-

nu картину, nie pow’язані з мутаціями в генах, що кодують ланцюги колагену, а пов’язані з мутаціями генів, які беруть участь у трансформації проколагену. На сьогодні в базі OMIM® (*Online Mendelian Inheritance In Man*: <http://omim.org/>) можна знайти 12 типів НО з різними клінічними проявами й типами успадкування [3-7]. Нові типи НО були виділені в більшості випадків у зв’язку з відкриттям нових генів, що беруть участь у біосинтезі колагену, але без зв’язку з фенотипом. Ці розбіжності між генетичним субстратом та фенотипом захворювання стали причиною великої плутанини в класифікації та насамперед показали труднощі в застосуванні нової розширеної класифікації Сіленс у клінічній практиці. Таким чином, за останні десятиліття з’явилися спроби рекласифікації НО, в основі якої лежить клінічна картина хвороби, яка, здається, має бути більш корисною в клінічній практиці.

I. Історія назви та епідеміологія недосконалого остеогенезу

Недосконалий остеогенез (*osteogenesis imperfecta*, незавершене скостеніння, синдром Лобштейна-Екмана, синдром Вроліка, glass-bone disease (захворювання скляних кісток), brittle bone disease (захворювання крихких кісток)) - група спадкових захворювань, пов’язаних з порушенням структури колагену, які проявляються в надмірній крихкості кісток (так звані крихкі кістки). Найдавніший випадок захворювання пацієнта на НО налічує понад 3000 років і відноситься до опису мумії-дитини із часів Стародавнього Єгипту [8]. Натомість, у кінці вісімнадцятого століття (1788) Олаус Якоб Екман представив першу наукову доповідь про пацієнта з НО, в якій продемонстрував випадок вродженої крихкості кісток і запропонував назву «вроджена остеомаліяція» [9]. Термін «недосконалий остеогенез» був вперше використаний для опису хвороби голландським лікарем Віллем Вроліком (1801-1863 рр.), який вперше запідозрив генетичний субстрат хвороби [10]. Перші відомості про механізми успадкування НО сягають кінця дев’ятого століття та були представлені Мартіном Шмідтом Бенно.

НО зустрічається із частотою 1:15000 пологів [11], але до епідеміологічних даних слід ставитися з обережністю в зв’язку з можливістю безсимптомного перебігу захворювання. Зокрема, в значній частині пацієнтів з легшими типами захворювання та невеликою кількістю переломів діагноз НО не ставиться, що іноді

ważny problem kliniczny. Choroba dotyczy z równą częstością obu płci oraz wszystkich grup etnicznych i ras.

II. Patofizjologia osteogenesis imperfecta – nowe odkrycia

Pierwotnie wystąpienie choroby wiązano z mutacjami non-sense lub missence w dwóch genach COL1A1 (loci: 17q21.3) i COL1A2 (loci: 7q21.3) kodujących, odpowiednio, łańcuchy $\alpha 1(I)$ i $\alpha 2(I)$ prokolagenu typu I. Stąd dawna definicja choroby brzmiała: kolagenopatia typu I. Do chwili obecnej zidentyfikowano ponad 2000 różnych mutacji w genach kolagenu prowadzących do OI i umieszczonych w międzynarodowej bazie danych (<http://www.le.ac.uk/ge/collagen/>) [12,13]. Dla zrozumienia patomechanizmu schorzenia wymagana jest podstawowa znajomość poszczególnych etapów biosyntezy kolagenu typu I.

Łańcuchy kolagenu typu I, głównego białka strukturalnego macierzy kostnej i więzadeł – to heterotrimery zbudowane z 3 lewoskrętnych łańcuchów prokolagenu: dwóch $\alpha 1$ i jednego $\alpha 2$, które są skręcone wzajemnie tworząc prawoskrętną superhelisę. Początkowo łańcuchy są syntetyzowane jako polipeptydy pro- α zakończone propeptydami (N-propeptyd i C-propeptyd) niezbędnymi w procesie łączenia łańcuchów $\alpha 1$ i $\alpha 2$ w potrójną helisę. Każdy z łańcuchów charakteryzuje się szczególną strukturą pierwszorzędową: domeny białkowe zbudowane są z powtarzających się trójpeptydów Gly (Gly)-X-Y.

Obecność reszt Gly w każdej trzeciej pozycji łańcucha białkowego kolagenu stanowi warunek absolutnie niezbędny dla prawidłowego utworzenia potrójnej helisy. Wiąże się to z faktem, że jedynie reszty Gly są na tyle małe, aby zmieścić się w osiowej pozycji tej zwartej struktury potrójnej helisy. Najczęstszy układ tripletów w łańcuchach kolagenowych to Gly-Pro-X i Gly-X-Hyp, gdzie X oznacza każdy inny aminokwas inny niż Gly, Pro albo Hyp. Ponadto dość często występującą resztą aminokwasową w strukturze tripletów jest lizyna (Lys). Hydroksyprolina (a także hydroksylizyna) powstają w posttranslacyjnych procesach przemiany łańcuchów prokolagenowych w reakcji enzymatycznej hydroksylacji, zaś defekty w genach kodujących enzymy uczestniczące w tym ważnym procesie stanowią jeden z niedawno odkrytych patomechanizmów recesywnych postaci OI, o czym będzie mowa w dalszej części tego opracowania. Niewiele

wyklikaє серйозну клінічну проблему. Хвороба зустрічається з однаковою частотою серед обох статей та всіх етнічних та расових груп.

II. Патолофізіологія недосконалого остеогенезу - нові відкриття

Спочатку хворобу пов'язували із нонсенс (non-sense) або місенс (missense) мутаціями в двох генах кодування ланцюгів $\alpha 1(I)$ і $\alpha 2(I)$ проколагену першого типу - COL1A1 (локус: 17q21.3) і COL1A2 (локус: 7q21.3) відповідно. Таким чином, колишнє визначення цієї хвороби - колагенопатія першого типу. На сьогоднішній день виявлено понад 2000 різних мутацій у генах колагену, які викликають HO та введені в міжнародну базу даних (<http://www.le.ac.uk/ge/collagen/>) [12, 13]. Для того, щоб зрозуміти патогенез захворювання потрібно мати загальне уявлення про різні етапи біосинтезу колагену типу I.

Ланцюги першого типу колагену основного структурного білка матриксу кістки за структурою є гетеротримерами та побудовані із трьох лівозакручених ланцюжків проколагену: двох $\alpha 1$ і одного $\alpha 2$, які закручені за годинниковою стрілкою один з одним, щоб сформувати суперспіраль. Спочатку ланцюги синтезуються у вигляді про- α поліпептидів, які завершуються N- та C-пропептидами, необхідними для з'єднання $\alpha 1$ і $\alpha 2$ ланцюгів у потрійну спіраль. Кожен з ланцюгів характеризується певною первинною структурою: домен білка складається із трипептидних фрагментів гліцину (Gly)-XY, які часто повторюються.

Наявність залишків Gly в кожному третьому положенні білкового ланцюга колагену є абсолютно необхідною умовою для створення потрійної спіралі. Це пов'язано з тим, що залишки Gly є настільки малими, що це дозволяє їм поміститися в осьовому положенні компактної структури потрійної спіралі. Найбільш поширеним складом трипептидних фрагментів у ланцюзі колагену є Gly-Pro-X і Gly-X-Hyp, де X - будь-яка інша амінокислота, крім Gly, Pro (проліну) і Hyp (оксипроліну). Крім того, досить часто в складі трипептидів зустрічаються залишки амінокислоти лізину (Lys). Гідроксипролін (також гідроксилізін) утворюється в процесах гідроксилювання посттрансляційної модифікації проколагенових ланцюгів, тому дефекти в генах, що кодують ферменти, які беруть участь у цьому важливому процесі, є одним з недавно виявлених патологічних механізмів розвитку рецесивних форм HO, які будуть обговорюватися пізніше в цій статті.

innych białek wykazuje taką regularność. Regularność ta powoduje, że łańcuchy α wykazują tendencję do przyjmowania ściśle określonej konformacji na skutek oddziaływań między sobą. Jak wspomniano wcześniej, 3 cząsteczki prokolagenu skręcają się spontanicznie w podjednostki zwane tropokolagenem, który ma opisaną strukturę potrójnej, zwartej helisy. Wiązania kowalencyjne i wodorowe tworzone przez hydroksylizynę i hydroksyprolinę odgrywają kluczową rolę w stabilizacji helisy kolagenu, a także mają silny wpływ na ostateczny kształt włókien zbudowanych z kolagenu [14,15].

Wyróżniamy dwie główne klasy mutacji w genach kolagenu typu I związane z OI.

1. Pierwsza klasa mutacji, będąca zwykle mutacją typu non-sense lub typu przesunięcia ramki odczytu (*frameshift*) wprowadzających przedwcześnie kodon kończący proces transkrypcji, prowadzi do ilościowego defektu kolagenu typu I, ponieważ jedynie połowa prawidłowej ilości kolagenu ulega wytworzeniu (*haploinsufficiency*). W tym przypadku struktura kolagenu pozostaje prawidłowa, a z

ti. Декілька інших білків мають таку ж закономірність. Описана будова дозволяє α ланцюгам прийняти чітку конформацію внаслідок взаємодії між залишками амінокислот. Як уже згадувалося раніше, три молекули проколагену, скручуючись, утворюють тропоколаген, структура якого має потрійну компактну спіраль. Ковалентний та водневий зв'язки (останній утворюється між гідроксилізином і гідроксипроліном) відіграють ключову роль у стабілізації колагенової спіралі, а також здійснюють суттєвий вплив на остаточну форму колагенових волокон [14, 15].

Існує два основних класи мутацій генів колагену першого типу, які пов'язані з НО.

1. Перший клас мутацій - це нонсенс мутації або мутації, пов'язані із зсувом рамки зчитування (*frameshift*) - поява (наявність) кодона з достроковим припиненням транскрипції - викликає кількісні дефекти колагену I типу, при цьому виробляється лише половина необхідної кількості колагену (*haploinsufficiency*). У даному випадку

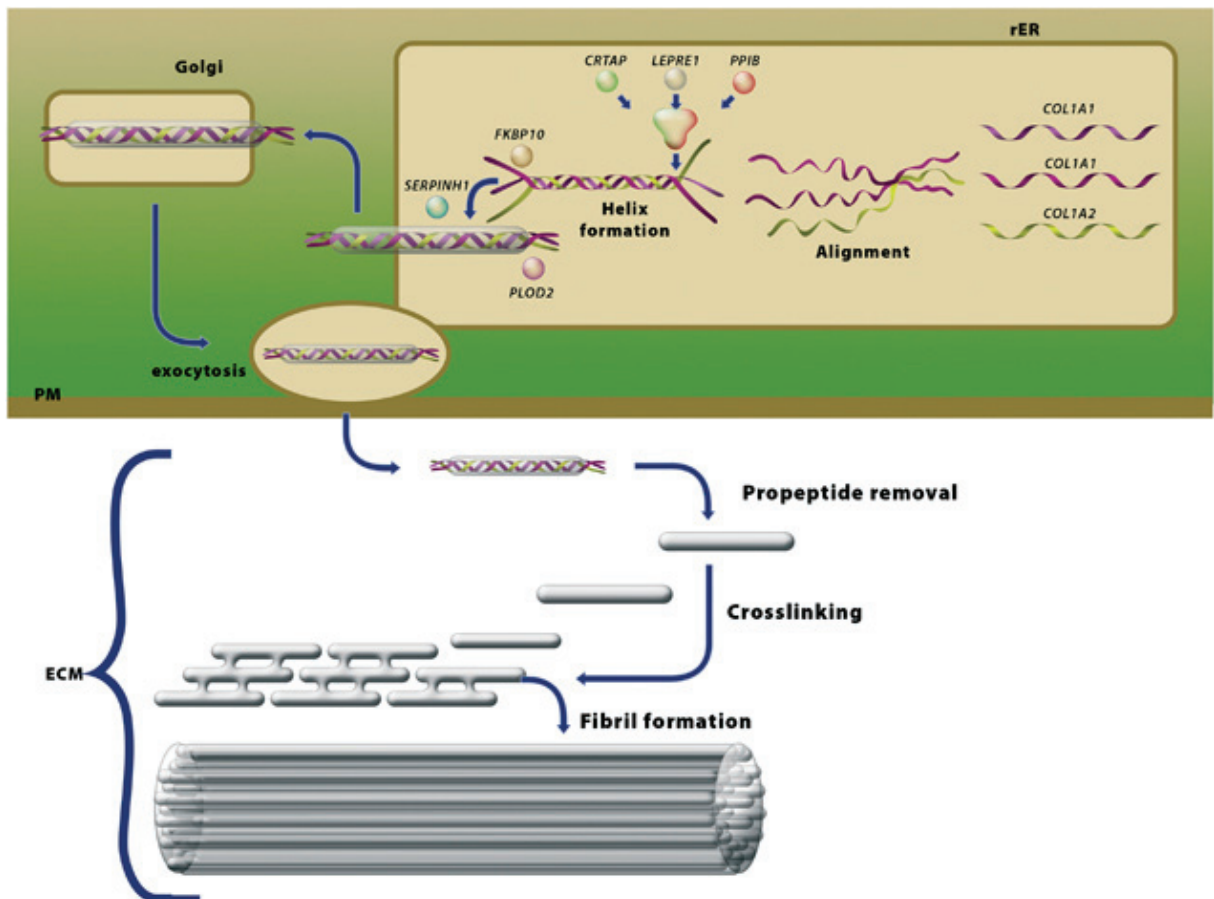


Рис. 1. Schemat biosyntezy kolagenu typu I (van Dijk et al. [16]).
Рис. 1. Схема біосинтезу колагену I типу (van Dijk et al. [16]).

tego typu mutacją mamy do czynienia w przypadku łagodnego typu I OI.

2. Druga klasa mutacji wiąże się z nieprawidłową sekwencją aminokwasów w łańcuchach $\alpha 1$ lub $\alpha 2$, co prowadzi do nieprawidłowej budowy wewnętrznej kolagenu typu I. Najczęstszym typem takiej mutacji jest substytucja reszt Gly innymi resztami aminokwasowymi, co skutkuje deformacją potrójnej zwartej struktury helisy i jej niestabilnością.

W ostatnich latach wiedza dotycząca procesu biosyntezy kolagenu oraz roli genów uczestniczących w poszczególnych jej etapach uległa radykalnej zmianie, chociaż pozostaje jeszcze wiele niewiadomych. Dokonano odkrycia szeregu mutacji w innych genach, które nie są genami strukturalnymi kolagenu, ale odgrywają ogromną rolę w przemianach postranslacyjnych: układaniu łańcuchów $\alpha 1$ i $\alpha 2$ [17], ich skręcaniu w potrójną helisę [18], odcinaniu końcowych N i C-propeptydów i stabilizowaniu zakończeń potrójnej helisy oraz w procesach łączenia łańcuchów kolagenu we włókna kolagenowe (*fibril formation*). Mutacje w tych genach stanowią patomechanizm rzadkich, najczęściej ciężkich i recesywnie dziedziczonych form OI. Obecnie znanych jest co najmniej 8 takich genów: CRTAP, LEPRE1, PPIB, SERPINH1, FKBP10, PLOD2, SP7 i SERPINF1. Odkrycia molekularno-genetyczne spowodowały również konieczność nowego spojrzenia na OI oraz nowe niż dotychczas koncepcje tego schorzenia.

CRTAP, LEPRE1 i PPIB

Białko CRTAP (*cartilage associated protein*) tworzy wraz z 3-hydroksylazą prolinową-1 (*prolyl-3-hydroxylase-1*; P3H1) oraz cyklofiliną B (*cyclophilin B*; CyPB) kompleks białkowy CRTAP/P3H1/CyPB, kodowany odpowiednio przez geny CRTAP, LEPRE1 i PPIB, którego rolą jest 3-hydroksylacja reszty proliny w pozycji 986 łańcuchów $\alpha 1(I)$ -prokolagenu [19]. Kompleks CRTAP/P3H1/CyPB prawdopodobnie działa także jako cis-trans izomeraza proliny oraz pełni funkcję chaperonu (*molecular chaperone*) uczestnicząc w procesie rozpoznawania, układania i związania łańcuchów prokolagenu w potrójną helisę [20, 21].

Mutacje w genie CRTAP (loci: 3p22) związane są z wystąpieniem recesywnie dziedziczonej OI typu VII [6, 22]. Mutacje w genie LEPRE1 (loci: 1p34.2) odpowiadają za VIII typ OI [7]. Z kolei mutacje w genie PPIB (loci: 15q22.31) są odpowiedzialne za IX typ choroby [23].

struktura kolagenu w normie. Opisany typ mutacji wywołuje lekki przebieg HO I typu.

2. Drugi klas mutacji - pow'язаний з неправильною послідовністю амінокислот в $\alpha 1$ або $\alpha 2$ ланцюгах, що викликає патологічну внутрішню структуру коллагену типу I. Найбільш поширеним типом мутацій є заміна залишків Gly на залишки інших амінокислот, у результаті чого виникає деформація компактної потрійної спіральної структури коллагену та її нестабільність.

За останні роки знання про процес біосинтезу коллагену й роль генів, залучених в його різних етапах, радикально змінилися, хоча багато чого ще залишається невідомим. Було декілька відкриттів щодо мутацій у інших генах, які не є структурними генами коллагену, але відіграють важливу роль у метаболізмі посттрансляційних змін: з'єднанні $\alpha 1$ і $\alpha 2$ ланцюгів [17], закручуванні потрійної спіралі [18], від'єднанні N та C-термінальних пропептидів та стабілізації потрійної спіралі в процесі з'єднання ланцюгів коллагену в коллагенові волокна (формування фібрил). Мутації в цих генах є патологічним механізмом розвитку рідкісних, часто важких і рецесивно успадкованих форм HO. На сьогодні відомо принаймні вісім таких генів: CRTAP, LEPRE1, PPIB, SERPINH1, FKBP10, PLOD2, SP7 і SERPINF1. Молекулярно-генетичні відкриття також призвели до необхідності по-новому поглянути на HO та нові концепції даної хвороби.

CRTAP, LEPRE1 i PPIB

Хрящ-асоційований білок CRTAP (*cartilage associated protein*) разом із проліл-3-гідроксилазою-1 (*prolyl-3-hydroxylase-1*; P3H1) і циклофіліном B (*cyclophilin B*; CyPB) формують білковий комплекс CRTAP/P3H1/CyPB, закодований генами CRTAP, LEPRE1 і PPIB, чия роль полягає в 3-гідроксилюванні залишку проліну в положенні 986 ланцюгів $\alpha 1 (I)$ проколагену [19]. Комплекс CRTAP/P3H1/CyPB, ймовірно, діє як цис-транс-пролін-ізомераза й виконує шаперонну функцію (*molecular chaperone*), беручи участь у процесі формування потрійної спіралі із проколагенових ланцюгів [20, 21].

Мутації в гені CRTAP (локус: 3p22) пов'язані з виникненням рецесивно успадкованого HO VII типу [6, 22]. Мутації в гені LEPRE1 (локус: 1p34.2) викликають VIII тип HO [7]. Мутації в гені PPIB (локус: 15q22.31) зумовлюють HO IX типу [23].

SERPINH1

Gen *SERPINH1* (loci: 11q13.5) koduje białko wiążące kolagen HSP47 pełniące funkcję chaperonu w retikulum endoplazmatycznym. HSP47 kontroluje integralność potrójnej helisy i odpowiada za transport łańcuchów prokolagenu I z retikulum do aparatu Golgiego. Dysfunkcja tego genu odpowiada za X typ OI [24].

FKBP10 i PLOD2

Dwa nowo zidentyfikowane geny *FKBP10* (loci: 17q21) i *PLOD2* (loci: 3q24) odgrywają niewyjaśnioną jeszcze rolę w zespołach nakładania (*overlap syndromes*) recesywnej postaci OI (typ XI) i zespołu Bruck'a (*Bruck syndrome*) [25-27].

SP7

Gen *SP7* (loci: 12q13) koduje Osterix czyli czynnik transkrypcyjny osteoblastów odgrywający zasadniczą rolę w kościotworzeniu, związany z wystąpieniem typu XII OI [28, 29].

SERPINF1

Gen zlokalizowany na chromosomie 17p13.3 koduje pigment-epithelium-derived factor (PEDF) będący silnym inhibitorem angiogenezy, ale pełniący również ważną rolę w kościotworzeniu i remodelingu. Uważa się, że utrata PEDF w wyniku mutacji w genie *SERPINF1* prowadzi do powstania VI typu OI dziedzicznego recesywnie [30].

III. Modele dziedziczenia OI

Większość przypadków OI (85-90%) dziedziczona jest w sposób autosomalny dominujący i ma związek z mutacjami w genach strukturalnych kolagenu COL1A1 i COL1A2. Pozostałe 10-15% – w sposób autosomalny recesywny i wynika z mutacji w genach współczestniczących na różnych etapach biosyntezy kolagenu.

IV. Manifestacja kliniczna

Manifestacja kliniczna choroby różni się w zależności od typu choroby, ale może być zróżnicowana także w obrębie tego samego typu choroby. Najistotniejszym objawem OI jest zwiększona, czasami przekraczająca 100, liczba złamań kości przy bardzo niewielkiej sile urazu, czasami wystąpienie złamania podczas snu. Inne bardzo charakterystyczne objawy to: osteoporoza (uwarunkowana wieloczynnikowo, ale nie jest ona istotą choroby) oraz przewodzeniowe/mieszane upośledzenie słuchu o późnym początku (2-3 dekada życia) będąca wynikiem fiksacji podstawy strzemiączka i mikrozłamań kosteczek słuchowych.

Do innych, zmiennych w zależności od typu choroby objawów klinicznych należą:

SERPINH1

Ген *SERPINH1* (локус: 11q13.5) кодує колаген-зв'язуючий білок HSP47, який виконує шаперонну функцію в ендоплазматичному ретикулумі. HSP47 контролює цілісність потрійної спіралі й відповідає за транспорт проколагенового ланцюга з ендоплазматичного ретикулуму в апарат Гольджі. Дисфункція гену лежить у основі X типу HO [24].

FKBP10 i PLOD2

Нещодавно виявлені гени *FKBP10* (локус: 17q21) і *PLOD2* (локус: 3q24) відіграють важливу роль у виникненні синдромів перекриття (*overlap syndromes*) - рецесивні форми HO (XI тип) та синдром Брука [25-27].

SP7

Ген *SP7* (локус: 12q13) кодує Osterix, тобто фактор транскрипції остеобластів, відіграє провідну роль у кісткоутворенні, лежить в основі XII типу HO [28, 29].

SERPINF1

Ген, розташований на хромосомі 17p13.3, кодує фактор пігментного епітелію (PEDF), який, окрім того, що є потужним інгібітором ангиогенезу, відіграє важливу роль у формуванні кісткової тканини та її ремоделюванні. Вважається, що втрата PEDF у результаті мутації гену *SERPINF1* викликає рецесивно успадкований VI тип HO [30].

III. Типи успадкування HO

У більшості випадків (85-90%) HO успадковується аутосомно-домінантним шляхом і пов'язаний з мутаціями в структурних генах коллагену COL1A1 і COL1A2. Решта 10-15% успадковується аутосомно-рецесивним шляхом і є результатом мутації в генах, які беруть участь на різних етапах біосинтезу колагену.

IV. Клінічні прояви

Клінічні прояви хвороби залежать від типу захворювання, а також можуть відрізнятися в межах одного типу. Найважливішим симптомом HO є дуже висока кількість низькоенергетичних переломів кісток, деколи переломи відбуваються під час сну. Іншими дуже характерними симптомами є остеопороз (визначається багатьма факторами, але він не є основою хвороби) та кондуктивна/змішана втрата слуху з пізньою маніфестацією (в 20–30 років) у результаті фіксації основи стремінця та мікропереломів слухових кісточок.

До інших клінічних симптомів у залежності від типу захворювання, відносять:

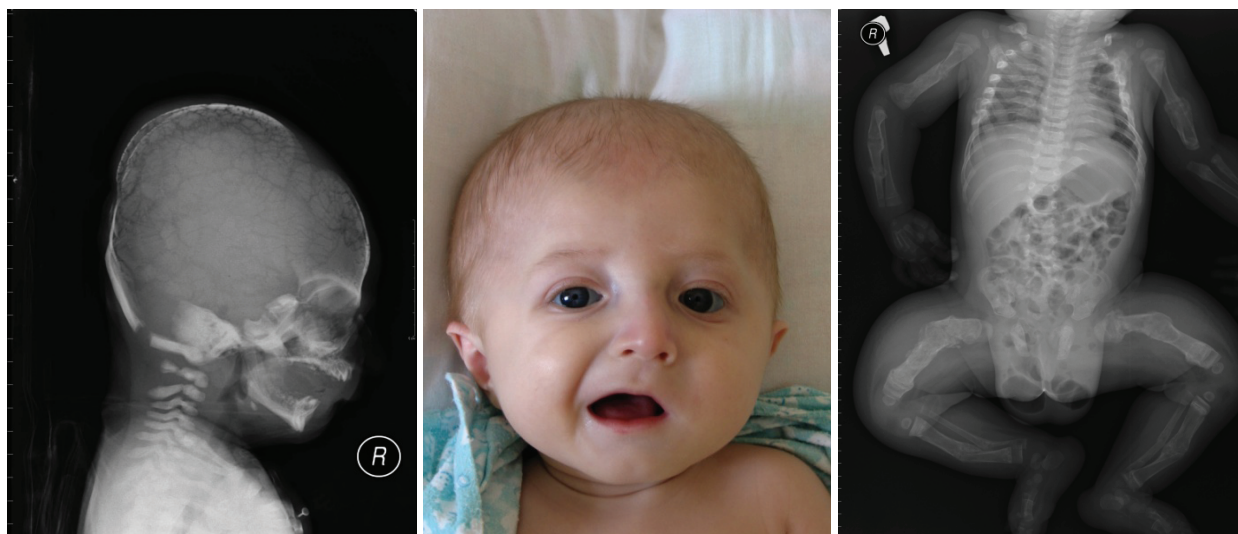


Рис. 2. Приклад клінічних і рентгенологічних проявів тяжкої форми ОІ у 4-місячного немовляти. Видочне характеристичні ознаки фенотипу: голубі білківки очу, трикутний kształт твары, наявність багатьох свіжих і загоєних зламань та деформації кісток [з авторського Архіву Клініки Педіатрії Університету Медичного в Білостоку].

Рис. 2. Приклад клінічних та рентгенологічних ознак тяжкого типу недосконалого остеогенезу в 4-місячного немовляти. Представлено характерні фенотипові та рентгенологічні симптоми, зокрема, голубі склери, трикутна форма обличчя, наявність безлічі свіжих і тих, що вже зрослися, переломів та деформацій кісток [з авторського архіву кафедри педіатрії медичного університету м. Білосток].

- niebieskawe/szaroniebieskie zabarwienie twardówek (*blue sclerae*) – nie jest objawem patognomicznym, ale bardzo charakterystycznym dla OI;
- niedobór wysokości ciała / niskowzrost;
- deformacje szkieletowe: łukowate zniekształcenia kości długich, spłaszczenie czaszki (*platycephalia*), skrzywienie kręgosłupa (nadmierna kifoza, skolioza), beczkowata budowa klatki piersiowej, klatka lejkowata, klatka kurza, trójkątny kształt twarzoczaszki;
- nieprawidłowe wykształcenie szkliwa (*dentinogenesis imperfecta*, DI), co bywa czasem podstawą wyróżniania podtypów choroby: A – prawidłowe szkliwo, B – obecność DI;
- ograniczenie chodu i samoobsługi, do całkowitego inwalidztwa włącznie;
- nadmierna rozciągliwość więzadeł;
- uogólniona dystonia mięśniowa;
- restrykcyjne zaburzenia wentylacji jako wynik deformacji klatki piersiowej;
- zaparcia;
- niedobór masy ciała lub otyłość.

V. Rozpoznanie wrodzonej łamliwości kości

Pomimo szczegółowo poznanego podłoża genetycznego i modeli dziedziczenia choroby diagnoza OI nadal pozostaje rozpoznaniem o charakterze klinicznym. Diagnostyka molekularna (wykazanie obecności odpowiedniej mutacji)

- голубі сіро/голубі склери (*blue sclerae*) – не є патогномічним симптомом, але дуже характерний для ОІ;
- низькорослість;
- скелетні деформації: шаблеподібні деформації довгих кісток, сплюснення черепа (*platycephalia*), викривлення хребта (надмірний кіфоз, сколіоз), бочкоподібна, воронкоподібна або кілевидна грудна клітка, трикутна форма лицьового скелета;
- недосконалий дентиногенез (*dentinogenesis imperfecta*), який іноді є основою для виділення підтипів захворювання: А – без порушення дентиногенезу, В – з порушенням дентиногенезу;
- обмеження здатності рухатися та самостійно обслуговуватися, в тому числі повна інвалідність;
- надмірне розтягнення зв'язок;
- загальна дистонія м'язів;
- *рестрикційна* вентиляційна недостатність за рахунок деформації грудної клітки;
- закрепи;
- дефіцит маси тіла або ожиріння.

V. Diagnostyka недосконалого остеогенезу

Незважаючи на детальне вивчення генетичної основи й шляхів успадкування хвороби, діагностика ОІ так само базується на клінічній картині захворювання. Молекулярне дослідження (для виявлення відповідних мутацій) є можливим, од-

jest możliwa, jednakże barierą pozostaje dostępność tych metod i ich wysoka cena. Jednocześnie nie jest ona konieczna do postawienia rozpoznania, nie wpływa w żaden sposób na postępowanie terapeutyczne ani na decyzję o rozpoczęciu leczenia farmakologicznego. Wynika to z niejasnej zależności pomiędzy genotypem a fenotypem. Stopień ciężkości choroby pozostaje głównym kryterium oceny pacjentów z OI. Diagnostyka molekularna może być bardzo przydatna w badaniach prenatalnych i potwierdzeniu rozpoznania klinicznego u pacjentów z rodzinnym występowaniem OI. Wynika to ze znacznej redukcji kosztów oznaczenia jednej, znanej już mutacji, wykazanej wcześniej u rodziców lub rodzeństwa.

VI. Klasyfikacja OI – дилемати і новości

OI jest chorobą o zróżnicowanym obrazie klinicznym, stopniach ciężkości, liczbie złamań, stopniach deformacji szkieletu i współistnieniem innych cech klinicznych takich jak: dentinogenesis imperfecta, niebieskie zabarwienie białkówek (*blue sclerae*), trójkątny kształt twarzoczaszki, niskowzrost. W roku 1979 David Silenc zaproponował pierwszą klasyfikację w oparciu o kryteria kliniczne, która do chwili obecnej pozostaje w użyciu dla opisu pewnego *continuum* ciężkości klinicznej choroby [1].

W kolejnych latach na podstawie histomorfometrii oraz obrazu radiologicznego obserwowanego u niektórych pacjentów z pierwotnie rozpoznanym IV typem OI wyodrębniono dwa nowe typy choroby:

OI typ V. Charakteryzuje się siatkowatym obrazem tkanki kostnej w obrazie mikroskopowym. U pacjentów obserwowano częste tworzenie się wielkich, hipertroficznich kostnin w miejscu złamania (*hyperplastic callus*). Inną bardzo charakterystyczną cechą jest powstawanie zwapnień błony międzykostnej prowadzące do ograniczenia rotacji przedramienia/podudzia. Dotychczas nieznanym jest mechanizm dziedziczenia (prawdopodobnie AD), ani odpowiedzialny gen [3, 31]. Do chwili obecnej opisano 36 przypadków na świecie.

OI typ VI. Charakterystyczny obraz mikroskopowy: obraz rybiej łuski w bioptatach kości. Model dziedziczenia autosomalny recesywny. W 2011 roku odkryto gen najprawdopodobniej odpowiedzialny za wystąpienie choroby – SERPINF1 [4, 29, 32]. Do chwili obecnej opisano 11 przypadków.

нак перешкодами є недоступність цих методів та їх висока ціна. У той же самий час наявність мутацій не є достатнім чинником для встановлення діагнозу та жодним чином не впливає ні на терапевтичний процес, ні на рішення щодо початку медикаментозного лікування. Це пов'язано з нез'ясованою залежністю між генотипом і фенотипом. Ступінь тяжкості захворювання залишається головним критерієм оцінки хворих на НО. Молекулярні дослідження можуть бути дуже корисними в пренатальній діагностиці та для підтвердження клінічного діагнозу в пацієнтів із вродженим НО, що зумовлено значним скороченням витрат на визначення однієї, вже відомої мутації, раніше виявленої в батьків або ж у братів та сестер.

VI. Класифікація НО - дилеми та інновації

Недосконалий остеогенез - це захворювання з різноманітною клінічною картиною, ступенем тяжкості, кількістю переломів, ступенем деформації скелета та існуванням інших клінічних ознак, таких як недосконалий дентиногенез (*dentinogenesis imperfecta*), голубі склери (*blue sclerae*), трикутна форма обличчя, низькорослість. У 1979 році Девід Сіленс запропонував першу класифікацію на підставі клінічних критеріїв, яка використовується до сьогоднішнього дня для опису певного континіуму клінічної тяжкості захворювання [1].

У наступні роки на основі гістоморфометрії та рентгенологічної картини, яка спостерігалася в деяких пацієнтів, з початково поставленого діагнозу НО IV типу було відокремлено два нових види захворювання:

НО V типу: характеризується ретикулярною структурою кісткової тканини при мікроскопії. У пацієнтів спостерігається часте утворення великої, гіперпластичної кісткової мозолі в місці перелому (*hyperplastic callus*). Ще однією дуже характерною рисою є кальцифікація міжкісткової мембрани, що призводить до обмеження ротатії передпліччя/гомілки. До цих пір невідомим залишається механізм успадкування (ймовірно, AD) та не виділено відповідальний ген [3, 31]. На сьогоднішній день у світі описано 36 випадків.

НО VI типу: характерна мікроскопічна картина: вигляд риб'ячої луски в біоптатах кістки. Тип успадкування – аутосомно-рецесивний. У 2011 році виявили ген, швидше за все пов'язаний із проявами хвороби - SERPINF1 [4, 29, 32]. На сьогоднішній день описано 11 випадків.

Tab. 1. Klasyfikacja klasyczna osteogenesis imperfecta wg Sillence'a

Typ	Postać	Liczba złamań	Fenotyp	białkówki	wzrost
I	łagodna, najczęstsza	stosunkowo niewielka	brak deformacji szkieletowych	niebieskie	prawidłowy lub zbliżony do prawidłowego
II	letalna	ekstremalnie liczne, obecne liczne złamania prenatalne	niska masa urodzeniowa, bardzo znaczne zniekształcenia kości, złamania kompresyjne kręgow, zgon w okresie okołoporodowym		typ letalny w okresie okołoporodowym
III	postępująco-zniekształcająca	bardzo znaczna (czasem przekraczająca 100), możliwe złamania prenatalne	znaczne, postępujące deformacje szkieletowe, ciężka skolioza, klatka beczkowata trójkątna twarz,	białe	znacznie upośledzony
IV	pośrednia	pośrednia (ok. 15-40)	umiarkowane zniekształcenia, fenotyp zróżnicowany	białe	upośledzony

Таблиця 1. Загальноприйнята (історична) класифікація недосконалого остеогенезу за Девідом Сіленсом

Тип	Форма	Частота переломів	Фенотип	Склера	Зріст
I	Легка, найпоширеніша	відносно невелика кількість	немає деформацій скелета	голубі	нормальний або близький до норми
II	Летальна	чисельні, множинні пренатальні переломи	низька маса при народженні, значні деформації кісток, компресійні переломи тіл хребців, перинатальна смерть		летальний тип в перинатальному періоді
III	Прогресуюча, тяжка	дуже велика кількість (іноді більше 100), можливі пренатальні переломи	значні прогресуючі деформації скелета, тяжкий сколіоз, бочкоподібна грудна клітка, трикутне обличчя	білі	відставання в зрості або значно сповільнений ріст
IV	Середнього ступеня тяжкості	помірна (близько 15-40)	помірні деформації, варіабельність клінічних проявів	білі	значно сповільнений ріст

Większa dostępność diagnostyki molekularnej doprowadziła do wykazania, że niektórzy pacjenci z letalną lub ciężką, postępująco-zniekształcającą postacią OI nie mieli mutacji dotyczących genów strukturalnych kolagenu [33]. W ten sposób doszło do wyodrębnienia kolejnych dwóch typów OI.

Typ VII OI został wyróżniony początkowo na podstawie autosomalnie recesywnego modelu dziedziczenia [34]. Klinicznie przypomina typ IV lub częściej – II zależnie od typu mutacji w odpowiedzialnym genie CRTAP. Cechy fenotypowe to: białe twardówki, małogłowie, twarz okrągła, skrócenie kości ramieniowej i udowej (*rhizomelia*), koślawość stawu biodrowego (*coxa vara*), niskowzrost.

Typ VIII spowodowany jest niedoborem 3-hydroksylazy prolinowej 1 (P3H1) wywołanej mutacją w genie LEPRE1. Przypomina klinicznie typ II lub III i charakteryzuje się obecnością prawidłowych twardówek, znacznym upośledzeniem rozwoju oraz skrajnymi zaburzeniami mineralizacji [7].

Широке впровадження молекулярної діагностики дозволило виявити те, що деякі пацієнти з летальною та тяжкою формою ОО, яка супроводжується множинними деформаціями, не мали мутацій у структурних генах колагену [33]. Таким чином було відкрито два нових типи ОО:

ОО VII mun: спочатку був відокремлений на основі аутомно-рецесивного шляху успадкування [34]. Клінічно нагадує IV або частіше – II тип, залежно від типу мутації у відповідальному гені CRTAP. Фенотипічні риси: білі склери, мікроцефалія, кругле обличчя, вкорочення плечової та стегнової кістки (*rhizomelia*), варусна деформація шийки стегнової кістки (*coxa vara*), низькорослість.

ОО VIII mun: зумовлений дефіцитом проліл-3-гідроксилази-1 (P3H1), викликаної мутацією в гені LEPRE1. Клінічно нагадує II або III тип і характеризується наявністю звичайного забарвлення склер, значної затримки росту та вираженого порушення мінералізації [7]. Зрештою це призведе

Ostatecznie doprowadziło to do rozszerzenia klasyfikacji Sillence’a. W 2004 roku opublikowano zmodyfikowaną klasyfikację Sillence’a wyróżniającą siedem typów OI: I-VII [35]. W 2007 po odkryciu związku przyczynowego OI z mutacją w genie *LEPRE1* listę tę rozszerzono do VIII typów OI [7].

W ciągu kilku ostatnich lat, po odkryciu kolejnych genów (*PPIB*, *SERPINH1*, *FKBP10* i *SP7*) uczestniczących w biosyntezie kolagenu, wyróżniono i opisano następne typy OI, którym zaproponowano kolejne numery od IX do XII. Klinicznie nowe typy OI nie różnią się istotnie od tych opisanych wcześniej przez Sillence’a, a ich wyróżnienie nastąpiło jedynie na podstawie opisu genu odpowiedzialnego za wystąpienie objawów OI. Tak znaczna liczba typów choroby wyróżnionych na podstawie modelu dziedziczenia, a jednocześnie bez charakterystycznego fenotypu, powoduje zamieszanie w nomenklaturze, zaś w praktyce brak aplikacji klinicznej takiej klasyfikacji. Dlatego w ostatnich latach rozwinęła się dyskusja dotycząca rewizji klasyfikacji i próby ujednoczenia nazewnictwa.

W roku 2010 van Dijk i wsp. zaproponowali nową klasyfikację [36], która za kryterium przyjmuje stopień ciężkości objawów i charakterystyczny fenotyp podobnie jak to miało miejsce w klasycznej klasyfikacji Sillence’a. Dopiero w dalszej kolejności autorzy proponują aby określać związek z konkretnym genem, którego mutacja odpowiada za wystąpienie danego typu choroby. Typy choroby opisywane dotąd jako VII-XII w związku z podobną symptomatologią zaproponowano określać w zależności od obrazu klinicznego jako II, III lub IV wraz z podaniem genu odpowiadającego za dany fenotyp. Typ V postanowiono pozostawić ze względu na charakterystyczny obraz radiologiczny. Typ VI autorzy klasyfikacji wyróżniają oddzielnie jedynie ze względu na charakterystyczny obraz histologiczny.

Podobne podejście do problemu prezentują autorzy *Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders – 2010 Revision*. W rozdziale poświęconym *Osteogenesis imperfecta* podkreślają brak korelacji pomiędzy obrazem klinicznym, nasileniem objawów klinicznych choroby a poszczególnymi typami mutacji albo rodzajem genu odpowiedzialnym za wystąpienie choroby. Badacze ci proponują utrzymać klasyfikację Sillence’a jako uniwersalnie akceptowaną formę opisu stopnia ciężkości OI i oddzielenie tej klasyfikacji od

do rozszerzenia klasyfikacji Сіленса. У 2004 році було опубліковано змінену класифікацію Сіленса, у якій виділяли сім типів НО: I-VII [35]. У 2007 році після відкриття причинного зв’язку між НО та мутацією в гені *LEPRE1* список був розширений до VIII типу НО [7].

В останні декілька років після відкриття чергових генів (*PPIB*, *SERPINH1*, *FKBP10* і *SP7*), що беруть участь у біосинтезі колагену, виділені та описані наступні типи НО, яким запропоновані порядкові номери від IX до XII. Клінічно нові типи НО суттєво не відрізняються від описаних раніше Сіленсом, а їх відмінність полягає в мутації гену, який відповідає за виникнення симптомів НО. Таку велику кількість типів захворювання розрізняють на основі моделі успадкування, в той самий час відсутність характерного фенотипу викликає плутанину в термінології та недостатнє застосування такої класифікації на практиці. Таким чином, в останні роки продовжується дискусія щодо перегляду класифікації й спроб стандартизувати термінологію.

У 2010 році Ван Дійк (van Dijk) та співавтори запропонували нову класифікацію [36], в основі якої лежить ступінь тяжкості симптомів і характерний фенотип, подібно до загальноприйнятої класифікації Сіленса. Тільки в даному випадку автори пропонують визначати зв’язок з конкретним геном, мутація якого відповідає за прояв даного типу захворювання. На сьогоднішній день типи захворювання представлені як VII-XII, у зв’язку з аналогічною симптоматикою, запропоновано класифікувати залежно від клінічної картини як II, III або IV тип, із зазначенням гену, що відповідає за фенотип. V тип було вирішено залишити, з огляду на характерну рентгенологічну картину. VI тип класифікації автори виділяють окремо лише через наявність характерної гістологічної картини.

Подібний підхід до вирішення проблеми представляють автори праці «Нозологія та класифікація генетичних захворювань скелета - 2010 р. перегляду» (*Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders – 2010 Revision*). У розділі, присвяченому недосконалому остеогенезу, підкреслюють недостатність зв’язків між клінічною картиною захворювання, тяжкістю клінічних проявів хвороби та окремими типами мутацій гену, які відповідають за прояви хвороби. Дослідники пропонують використовувати класифікацію Сіленса як загальноприйнятну форму опису

Tab. 2. Rozszerzona klasyfikacja Sillence'a – na podstawie Rauch (2004) i Cabral (2007)

Typ	Postać kliniczna	Mutacja	Typ dziedziczenia	Typowe cechy fenotypowe
II	okołoporodowo letalny	Substytucja Gly w COL1A1/2	AD	bardzo znaczne deformacje, liczne złamania prenatalne, szerokie kości długie, ciemne białkówki
III	ciężki, postępująco-zniekształcający	Substytucja Gly w COL1A1/2	AD	znaczne skrócenie wzrostu, trójkątna twarz, ciężka skolioza, bardzo liczne złamania, szare białkówki, DI
IV	umiarkowanie zniekształcający	Substytucja Gly w COL1A1/2	AD	umiarkowane zniekształcenia, nieznaczna skolioza, umiarkowanie upośledzone wzrastanie, zróżnicowany fenotyp, normalne białkówki, DI
V	umiarkowanie zniekształcający	nieznany	AD	przypomina typ IV, podwichnięcie głowy kości promieniowej, przerosłe kostniny (<i>hyperplastic callus</i>), normalne białkówki, brak DI, zwapnienie błony międzykostnej
VI	umiarkowanie lub ciężki, zniekształcający	nieznany	AR	klinicznie typ III/IV, skolioza, charakterystyczny obraz mikroskopowy (obraz rybiej łuski), normalne białkówki, brak DI
VII	umiarkowanie, zniekształcający lub letalny	CRTAP	AR	klinicznie typ II/IV, skrócenie kości ramieniowej i udowej (<i>rhizomelia</i>), koślawość bioder (<i>coxa vara</i>), normalne białkówki, brak DI
VIII	ciężki, zniekształcający lub letalny	LEPRE1	AR	klinicznie typ II/III, skrajne zaburzenia mineralizacji

Таблиця 2. Розширена класифікація НО Сіленса, адаптована Rauch (2004) та Cabral (2007)

Тип	Клінічний перебіг	Мутація	Тип успадкування	Типовий фенотип
I	Легкий, без деформацій	Дострокове припинення транскрипції в COL1A1	AD	зріст нормальний або невелика затримка, голубі склери, без порушення дентиногенезу
II	Перинатальна смерть	Заміщення Gly в COL1A1/2	AD	чисельні деформації, множинні пренатальні переломи, деформації довгих трубчастих кісток, аспідно-сірі склери
III	Тяжкий, прогресуючі деформації	Заміщення Gly в COL1A1/2	AD	значна затримка фізичного розвитку, трикутне обличчя, тяжкий сколіоз, чисельні переломи, сірі склери, порушення дентиногенезу
IV	Середнього ступеня тяжкості, тяжкий	Заміщення Gly в COL1A1/2	AD	помірні деформації та сколіоз, затримка фізичного розвитку, білі склери, порушення дентиногенезу, широка варіабельність клінічних проявів
V	Середнього ступеня тяжкості	невідомий	AD	нагадує IV тип, підвихи голівки променевої кістки, гіперпластична кісткова мозоль (<i>hyperplastic callus</i>), склери звичайного кольору, без порушення дентиногенезу, осифікація міжкісткової мембрани
VI	Середнього ступеня тяжкості, тяжкий	невідомий	AR	клінічно подібний до III/IV типу, наявність сколіозу, характерна гістологічна картина кісткової тканини (нагадує риб'ячу луску), склери звичайного кольору, без порушення дентиногенезу
VII	Середнього ступеня тяжкості, тяжкий, перинатальна смерть	CRTAP	AR	нагадує II/IV тип, вкорочення плечової й стегнової кісток (<i>rhizomelia</i>), варусна деформація шийки стегнової кістки (<i>coxa vara</i>), звичайний колір склер, без порушення дентиногенезу
VIII	Середнього ступеня тяжкості, тяжкий, перинатальна смерть	LEPRE1	AR	нагадує клінічно II/III тип, значне порушення мінералізації

Примітки: AD – аутосомно-домінантний; AR – аутосомно-рецесивний.

Type	Subtype		Gene
Type I		}	Osteogenesis Imperfecta
Type II	A ¹ B ² C ³		
Type III			
Type IV			
Type V			
[Type VI] ⁵		}	Osteogenesis Imperfecta

¹ No individuals with OI due to *LEPRE1*, *CRTAP* or *PPIB* mutations were diagnosed with OI type II-A.
² II-B osteogenesis imperfecta with longer survival and OI type III with early death show considerable clinical and radiological overlap [25]
³ II-C OI is extremely rare and its existence even doubted [25]
⁴ No *LEPRE1* mutations causing OI type IV have been described
⁵ OI type VI has been placed between brackets because the main distinguishing feature is histological

Рис. 3. Класифікація Osteogenesis imperfecta wg van Dijk i wsp. 2010.

тла генетичного. В opinii авторів цього рапорту множення типів choroby jedynie на podstawie nowo odkrywanych genów biorących udział w patomechanizmie choroby przynosi więcej zamieszania i nie odnajduje zastosowania w praktyce klinicznej [37].

Podczas niedawnej 11th International Conference on Osteogenesis Imperfecta w Dubrovniku (2-5.10.2011 r.) odbyła się długa dyskusja poświęcona problemom rewizji klasyfikacji OI oraz nomenklatury. Większość badaczy (w tym również obecny na tej konferencji autor historycznej klasyfikacji z 1979 r. – David Sillence z Australii) zgodziła się, że podejście wyłącznie genetyczne do tego zagadnienia w oderwaniu od obrazu klinicznego jest bardzo kłopotliwe w praktyce lekarskiej. Podobnie, wyodrębnianie kolejnych typów choroby w miarę odkrywania nowych genów nie przekłada się na decyzje terapeutyczne i sposób leczenia pacjentów. Ponieważ potrzebny jest racjonalny i praktyczny consensus leczenia OI, sugeruje się klasyfikację kliniczną uzupełnioną o podłoże molekularne

stopnia тяжкості НО та відокремити дану класифікацію від генетичної складової. На думку авторів зазначеної праці тільки примноження типів захворювання лише на підставі нововиявлених генів, залучених у патогенез захворювання, приносить більше плутанини й не знаходить застосування в клінічній практиці [37].

На нещодавній 11-й Міжнародній конференції з недосконалого остеогенезу в Дубровнику (2-5.10.2011 р.) відбулася тривала дискусія, присвячена питанням перегляду класифікації й термінології НО. Більшість дослідників (у тому числі присутній на цій конференції автор історичної класифікації 1979 р. – Девід Сіленс з Австралії) погодилися, що тільки генетичний підхід у відриві від клінічної картини є дуже клопітким на практиці. Крім того, виділення чергових видів захворювання з відкриттям нових генів не змінює тактики та способу лікування хворих. Тому необхідним є раціональний і практичний консенсус лікування НО, який виходить із клінічної класифікації, яка ґрунтується на молекулярній основі та підтверджується дум-

Type	Subtype		Gene
Type I		}	Osteogenesis Imperfecta
Type II	A ¹		
Type III	B ²	}	Osteogenesis Imperfecta
Type IV	C ³		
Type V			
[Type VI] ⁵			Unknown

<ol style="list-style-type: none"> 1. У жодного пацієнта із HO типу II-A не виявлено мутацій LEPRE1, CRTAP або PPIB. 2. У пацієнтів із HO типу II-B, які найдовше жили, та в пацієнтів із III типом HO, які найшвидше померли, виявлено різко подібну клінічну та рентгенологічну картину [25]. 3. HO II-C надзвичайно рідко діагностується, а його існування підлягає сумніву [25]. 4. Не виявлено жодної мутації LEPRE1, яка б викликала HO IV типу. 5. HO VI типу виділений дужками, оскільки відрізняється за гістологічною картиною.
--

Рис. 3. Класифікація недосконалого остеогенезу за Ван Дійком та співавт. (2010 р).

larne, co potwierdzają opinie zarówno van Dijk [36] jak i Warmann'a [37], chociaż w nieco różnym ujęciu.

VII. Podsumowanie

Nowa klasyfikacja *osteogenesis imperfecta* była oczekiwana już od dawna. Obecnie jesteśmy świadkami ewolucji poglądów i systematycznej rewizji podziału OI. Współczesny podział i nomenklatura OI odzwierciedlają wyraźny postęp w badaniach genetycznych nad tym schorzeniem. Dokładne określenie mutacji i diagnoza genetyczna jest bardzo ważna z punktu widzenia poznawczego, naukowego oraz w aspekcie poradnictwa genetycznego i prognozy. Nowa zrewidowana klasyfikacja wnosi istotne uporządkowanie w rozumienie mechanizmów choroby, ale przede wszystkim uświadamia wielkie znaczenie objawów klinicznych w praktycznym podejściu do wrodzonej łamliwości kości. Należy podkreślić raz jeszcze, że w OI nie ma dużej spójności między genetyką a fenotypem i formą kliniczną. Dlatego właśnie fenotyp (nasilenie symptomów) i progresja choroby odgrywają decydującą rolę w decyzji terapeutycznej, w

кою як Ван Дійка (van Dijk) [36], так і Варманна (Warmann'a) [37], хоча й в дещо іншому трактуванні.

VII. Післямова

Нова класифікація недосконалого остеогенезу очікувалася протягом тривалого часу. Сьогодні ми є свідками еволюції поглядів та систематичного перегляду типів HO. Сучасна класифікація й термінологія HO відображає значний прогрес в області генетичних досліджень цього захворювання. Точне визначення мутацій та молекулярна діагностика є дуже важливою з пізнавальної та наукової точки зору, а також в аспекті генетичного консультування та прогнозування. Нова переглянута класифікація вносить істотне впорядкування в розуміння механізмів хвороби, та насамперед, доводить важливість клінічних симптомів у практичному підході до недосконалого остеогенезу. Слід ще раз підкреслити, що HO не передбачає значної узгодженості між генетипом, фенотипом та клінічною формою. Ось чому фенотип (збільшення кількості симптомів) і прогресування захворювання відіграють вирі-

Tab. 3. Proponowana nowa klasyfikacja osteogenesis imperfecta wg Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders – 2010 Revision (Warmann et al. Am J Med Genet 2011)

Typ	Postać kliniczna	Model dziedziczenia	Odpowiedzialne geny
I	niezniekształcająca	AD	COL1A1/2
II	letalna	AD, AR	COL1A1/2 CRTAP LEPRE1 PPIB
III	postępująco- zniekształcająca	AD, AR	COL1A1/2 CRTAP LEPRE1 PPIB FKBP10 SERPINH1
IV	pośrednia	AD, AR	COL1A1/2 CRTAP FKBP10 SP7
V	z kalcyfikacją błon między- kostnych i/lub hiperplastycznymi kostnikami	AD	nieznany
inne, potencjalne typy OI			

AD – autosomalnie dominujący, AR – autosomalnie recesywny.

wyborze i czasie trwania farmakoterapii, leczeniu ortopedycznym oraz postępowaniu fizjoterapeutycznym i rehabilitacyjnym.

Таблиця 3. Запропонована нова класифікація недосконалого остеогенезу згідно «Нозології та класифікації генетичних захворювань скелета - 2010 р. перегляду» (Warmann et al., Am J Med Genet., 2011)

Тип	Клінічний перебіг	Тип успадкування	Мутація генів
I	Без деформацій	AD	COL1A1/2
II	Летальний	AD, AR	COL1A1/2 CRTAP LEPRE1 PPIB
III	Із прогресуючими деформаціями	AD, AR	COL1A1/2 CRTAP LEPRE1 PPIB FKBP10 SERPINH1
IV	Середнього ступеня тяжкості	AD, AR	COL1A1/2 CRTAP FKBP10 SP7
V	З осифікацією міжкосткової мембрани і/або з гіперпластичною кістковою мозоллю	AD	невідомо
Інші можливі типи НО			

Примітки: AD – аутосомно-домінантний; AR – аутосомно-рецесивний.

шальну роль у прийнятті рішень щодо лікування, вибору й тривалості фармакоterapiї, ортопедичному лікуванні, фізіотерапії та реабілітації.

Перекладачі: Кузів В.В., Балацька Н.І.

Bibliografia

1. *Sillence D.O., Senn A., Danks D.M.* Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. // *J Med Genet.* – 1979. – 16. – P. 101-116.
2. *Paterson C.R.* Osteogenesis imperfecta and other heritable disorders of bone. // *Bailliere's Clin Endocrinol Metab.* 1997. – 11(1). – P. 195-213.
3. *Glorieux F.H., Rauch F., Plotkin H. et al.* Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease. // *J Bone Miner Res.* – 2000. – 15. – P. 1650-1658.
4. *Glorieux F.H., Ward L.M., Rauch F. et al.* Osteogenesis imperfecta type VI: a form of brittle bone disease with a mineralization defect. // *J Bone Miner Res.* – 2002. – 17. – P. 30-38.
5. *Ward L.M., Rauch F., Travers R. et al.* Osteogenesis imperfecta type VII: an autosomal recessive form of brittle bone disease. // *Bone.* – 2002. – 31. – P. 12-18.
6. *Morello R., Bertin T.K., Chen Y. et al.* CRTAP is required for prolyl 3-hydroxylation and mutations cause recessive osteogenesis imperfecta. // *Cell.* – 2006. – 127. – P. 291-304.
7. *Cabral W.A., Chang W., Barnes A.M. et al.* Prolyl 3-hydroxylase 1 deficiency causes a recessive metabolic bone disorder resembling lethal/severe osteogenesis imperfecta. // *Nat Genet.* – 2007. – 39. – P. 359-365.
8. *Lowenstein E.J.* Osteogenesis imperfect in a 3,000-year-old mummy. // *Childs Nerv Syst.* – 2009. – 25. – P. 515-516.
9. *Peltier L.F.* The classic: congenital osteomalacia. Olaus Jacob Ekman. // *Clin Orthop Relat Res.* – 1981. – P. 3-5.
10. *Baljet B.* Aspects of the history of osteogenesis imperfecta (Vrolik's syndrome). // *Ann Anat.* – 2002. – 184. – P. 1-7.
11. *Steiner R.D., Pepin M.G., Byers P.H.* Osteogenesis imperfect, in Pagon R.A., Bird T.D., Dolan C.R., Stephens K. (eds): *Gene Reviews* (University of Washington): Seattle, 1993. – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>.
12. *Dalgleish R.* The human type I collagen mutation database. // *Nucleic Acids Research.* – 1997. – 25(1). – P. 181-187.
13. *Dalgleish R.* The Human Collagen Mutation Database 1998. // *Nucleic Acids Research.* – 1998. – 26(1). – P. 253-255.
14. *Hulmes D.J.* Building collagen molecules, fibrils, and suprafibrillar structures. // *J Struct Biol.* – 2002. – 137(1-2). – P. 2-10.
15. *Perumal S., Antipova O., Orgel J.P.* Collagen fibril architecture, domain organization, and triple-helical conformation govern its proteolysis. // *Proc Natl Acad Sci.* – 2008. – 105(8). – P. 2824-2829.
16. *Van Dijk F.S., Cobben J.M., Kariminejad A. et al.* Osteogenesis imperfect: a review with clinical examples. // *Mol Syndromol.* – 2011. – 2. – P. 1-20.
17. *Prockop D.J., Constantinos D., Dombrowski K.E. et al.* Type I procollagen: the gene-protein system that harbors most of the mutations causing osteogenesis imperfect and probably more common heritable disorders of connective tissue. // *Am J Med Gen.* – 1989. – 34. – P. 60-67.
18. *Engel J., Prockop D.J.* The zipper-like folding of collagen triple helices and the effects of mutations that disrupt zipper. // *Annu Rev Biophys Chem.* – 1991. – 20. – P. 137-152.
19. *Marini J.C., Cabral W.A., Barnes A.M., Chang W.* Components of the collagen prolyl 3-hydroxylation complex are crucial for normal bone development. // *Cell Cycle.* – 2007. – 6. – P. 1675-1681.
20. *Ishikawa Y., Wirz J., Vranka J.A. et al.* Biochemical characterization of the propyl 3-hydroxylase 1, cartilage-associated protein, cyclophilin B complex. // *J Biol Chem.* – 2009. – 284. – P. 17641-17647.
21. *Pyott S.M., Pepin M.G., Schwarze U. et al.* Recurrence of perinatal lethal osteogenesis imperfecta in sibships: parsing the risk between parental mosaicism for dominant mutations and autosomal recessive inheritance. // *Genet Med.* – 2011. – 13. – P. 125-130.
22. *Barnes A.M., Chang W., Morello R. et al.* Deficiency of cartilage-associated protein in recessive lethal osteogenesis imperfecta. // *N Engl J Med.* – 2006. – 355. – P. 2757-2764.
23. *Van Dijk F.S., Nesbitt I.M., Zwikstra E.H. et al.* PPIB mutations cause severe osteogenesis imperfecta. // *Am J Hum Genet.* – 2009. – 85. – P. 521-527.
24. *Christiansen H.E., Schwarze U., Pyott S.M. 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. – P. 389-398.
25. *Shaheen R., Al-Owain M., Faqeih E. et al.* Mutations in FKPB10 cause both Bruck syndrome and isolated osteogenesis imperfecta in humans. // *Am J Med Genet.* – 2011. – 155A. – P. 1448-1452.
26. *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. – P. 551-559.
27. *Ha-Vinh R., Alanay Y., Bank R.A. et al.* Phenotypic and molecular characterization of Bruck syndrome (osteogenesis imperfecta with contractures of the large joints) caused by a recessive mutation in PLOD2. // *Am J Med Genet.* – 2004. – 131A. – P. 115-120.
28. *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. – P. 110-114.
29. *Nakashima K., Zhou X., Kunkel G. et al.* The novel zinc finger-containing transcription factor Osterix is required for osteoblast differentiation and bone formation. // *Cell.* – 2002. – 108. – P. 17-29.
30. *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. – P. 362-371.
31. *Zeitlin L., Rauch F., Travers R. et al.* The effect of cyclical intravenous pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta type V. // *Bone.* – 2006. – 38. – P. 13-20.
32. *Land C., Rauch F., Travers R., Glorieux F.* Osteogenesis imperfecta type VI in childhood and adolescence: effects of cyclical intravenous pamidronate treatment. // *Bone.* – 2007. – 40. – P. 638-644.
33. *Wallis G., Sykes B., Byera P. et al.* Osteogenesis imperfect type III: mutations in the type I collagen structural genes, COL1A1 and COL1A2 are not necessarily responsible. // *J Med Genet.* – 1993. – 30. – P. 492-496.
34. *Ward L., Rauch F., Travers R. et al.* Osteogenesis imperfecta type VII an autosomal recessive form of brittle bone disease. // *Bone.* – 2002. – 31. – P. 12-18.
35. *Rauch F., Glorieux F.* Osteogenesis imperfect. // *Lancet.* – 2004. – 363. – P. 1377-1385.
36. *Van Dijk F.S., Pals G., Van Rijn R.R. et al.* Classification of osteogenesis imperfect revisited. // *Eur J Med Genet.* – 2010. – 53. – P. 1-5.