



Vai zilām acīm ir saistība ar kaulu lūzumiem?
Osteogenesis imperfecta

Dr. Maija Mukāne
 Internists, endokrinologs
 VCA Aura, LOKMSA,
 RAKUS Gailezers

VCA
 Latvijas Osteoporozes un kaulu metabolo slimību asociācija

slimnica
 RĪGAS ALBERTU KLINIKĀ UNIVERSITĀTES KLINIKĀ



Osteogenesis imperfecta

- Jeb «trauslo kaulu slimība», angļu val. «*brittle bone disease*»
- Sastop 1 : 20 000
- Iedzimta saistaudu slimība ar dažādas pakāpes fenotipisku manifestāciju
- Smagu formu gadījumā pacienti mirst perinatālā periodā vai tiem ir multipli kaulu lūzumi bez traumas, vieglāku formu gadījumā – agrīna osteoporoze vai izteikts kaulu minerālā blīvuma (KMB) zudums

Beary JF, Chines AA, 2018



Tips	Iedzimtība (ģenētiskais cēlonis)	Slimības izteiktība
I	AD (COL1A1 vai COL1A2)	Viegla forma
II	IIA – AD (COL1A1 vai COL1A2); IIB – AR (CRTAP)	Perinatāli letāla
III	AD (COL1A1 vai COL1A2)	Smaga forma
IV	AD (COL1A1 vai COL1A2)	No mērenas līdz vieglai formai
V	AD (IFITM5)	Mēreni izteikta forma
VI	AR (SERPIN1), retāk AD (vecāku mozaicisms)	Mēreni izteikta forma
VII	AR (CRTAP)	Mēreni izteikta forma
VIII	AR (LEPRE1)	Letāla vai smaga forma
IX	AR (PPIB)	Letāla vai smaga forma

Beary JF, Chines AA, 2018

Osteogenesis imperfecta tipi

Viegla forma (I vai IV tipa OI)



Intrauterīni nav garo kaulu lūzumu vai deformācijas

Nav perinatālu kaulu lūzumu

Normāla garo kaulu augšana

DXA pēc Z-skalas >-1,5 SD (-1,5 līdz +1,5 SD)

Nav hronisku sāpju kaulos, normāla intelektuāla attīstība

Van Dijk FS, Silience DO, 2014

Osteogenesis imperfecta tipi

Mēreni izteikta forma



Reti garo kaulu lūzumi intrauterīni

Kaulu lūzumi dzimšanas laikā

Mazāks augums, atpalikšana augšanā

DXA pēc Z-skalas >-2,5 SD (-2,5 līdz -1,5 SD)

Skrīemeļu kompresijas lūzumi

Preburtātē 1 (līdz 3) kaulu lūzumi gadā

Van Dijk FS, Silience DO, 2014

Osteogenesis imperfecta tipi

Smaga forma



Intrauterīni USS vizualizē ģsus garos kaulus, laužtas ribas, laužtus garos kaulus

Kaulu lūzumi dzimšanas laikā
Būtiska atpalikšana augšanā

DXA pēc Z-skalas <-3 SD

Ar kaulu lūzumiem nesaistītas mugurkaula un garo kaulu deformācijas

Preburtātē >3 kaulu lūzumi gadā

Van Dijk FS, Silience DO, 2014

Osteogenesis imperfecta tipi

Ļoti smaga forma



Intrauterīni USS vizualizē ģsus garos kaulus, laužtas ribas, laužtus garos kaulus, «ribu krelles»

Kaulu lūzumi dzimšanas laikā

Samazināta kaulu mineralizācija

Visu skriemeļu kompresijas lūzumi ar sekojošu mugurkaula deformāciju

Saīsināts *femur*, gūžas locītavu abdukcija, praktiski nekustīgas locītavas

Ja izdzīvo, izteiktas, hroniskas sāpes

Van Dijk FS, Silience DO, 2014

Tips	Kaulu lūzumi	Kaulu deformācijas	Sklēras	Dentinogēsis imperfecta
I	Daži līdz 100	Nav	Zilas	Reti
II	Multipli	Smagas	I/A – tumši zilas, I/B – gaiši zilas	+
III	Multipli	Mēreni izteiktas līdz smagām	Dzimšanas brīdī zilas, pēc tam baltas	+
IV	Multipli	Viegli līdz mēreni izteiktas	Baltas līdz pelēkām	±
V	Multipli ar hipertrofijām	Mēreni izteiktas	Baltas	-
VI	Multipli	Rizomēliskas	Baltas līdz gaiši zilām	-
VII	Multipli	Ir	Baltas līdz gaiši zilām	-
VIII	Multipli	Mēreni izteiktas līdz smagām	Baltas	-
IX	Multipli	Mēreni izteiktas līdz smagām	Zilas	+

Osteogenesis imperfecta diagnostika



Anamnēze, fizikālā izmeklēšana

Radioloģiskie izmeklējumi

Laboratorie izmeklējumi

Histoloģiskie izmeklējumi

Ģenētiskie izmeklējumi

Beary JF, Chines AA, 2018

10

Osteogenesis imperfecta diagnostika

Laboratorie izmeklējumi

- Parasti bioķīmiskie rādītāji asinīs ir normas robežās
- Sārmainā fosfatāze** – palielināts līmenis pacientiem ar OI VI tipu (nomākta kaulu mineralizācija)
- Hiperkalciūrija** – reti, korelē ar kaulu lūzumu un deformāciju izteiktību
- Kaulu veides marķieri** var būt pazemināti un **kaulu noārdes marķieri** var būt palielināti, bet biežāk pacientiem ar smagām OI formām

Beary JF, Chines AA, 2018; Ramachandran M, 2018

11

Osteogenesis imperfecta diagnostika

Histoloģiskie izmeklējumi

- Kaulu biopsija** – var konstatēt dezorganizētu kaulu struktūru, samazinātu kortikālā kaula biezumu, samazinātu trabekulu skaitu un laukumu, korelē ar slimības izteiktību
- Ādas biopsija** – var izolēt kolagēnu no fibroblastu kultūras un atklāt tā defektus (precizitāte 85–75%)
- Grūtniecības laikā** – I tipa kolagēna struktūra no horiona bārkstīņu kultūras

Beary JF, Chines AA, 2018; Ramachandran M, 2018

12

[illegible]

Osteogenesis imperfecta ārstēšana pieaugušiem	
	Samazināt kaulu lūzumu risku
	Samazināt sāpes kaulos
	Uzlabot mobilitāti
	Uzlabot augšanas tempu
	Saglabāt pacienta neatkarību ikdienas aktivitātēs

Osteogenesis imperfecta ārstēšana pieaugušiem

Ārstēšanas metode	Rekomendācija
Bisfosfonāti	+
Teriparatīds	+
Denosumabs	+
Augšanas hormons	X
GF-β inhibitori	+
Katepsīna K inhibitori	X
Sklerostīnu inhibējošās Av	+
Gēnu terapija	X
Cilmes šūnas	X

Marom R, Lee YC, Grafe I, Lee B, 2016

Osteogenesis imperfecta ārstēšana pieaugušiem

Denosumabs

- Antiresorbīvs, RANKL sistēma
- Turpinās pētījumi par efektivitāti pacientiem ar OI
- Pētījumā ar 10 OI pacientiem – būtiski uzlabojās KMB, bet neietekmēja mugurkaula morfoloģiju un mobilitāti
- Pētījumā ar 4 OI pacientiem, kuriem terapija ar BF nebija efektīva, lietojot 2 gadus denosumabu, panāca būtisku uzlabojumu KMB

TGF-β inhibitori

- TGF-β sekretē osteoblasti, ietekmē kaulu veidi un noārdi vienlaikus
- Neitralizējotās TGF-β antivielas palielina osteoblastu skaitu, samazina osteoklastu aktivitāti, palielina KMB un kaulu stiprumu
- Patogēnētiski tuvs medikaments, gaida pētījumu rezultātus

Marom R, Lee YC, Grafe I, Lee B, 2016

16

Osteogenesis imperfecta ārstēšana pieaugušiem

- Teriparatīds
 - Stimulē kaulu veidi, patoģenētiski tuvs medikaments
 - Pētījumā ar 79 OI pacientiem pēc 18 mēn. terapijas novēroja būtisku KMB uzlabošanas salīdzinot ar *placebo*
 - Osteosarkomas risks!
- Sklerostīnu inhibējošās anti vielas
 - Romosozumabs, blosozumabs
 - Anabols medikaments, pašreiz pēta pacientiem ar osteoporozi
 - Patoģenētiski tuvi medikamenti, bet OI gadījumā pētīti uz grauzējiem
 - Uzlabo KMB un samazina kaulu trauslumu, uzlabo kaulu mehānisko spēku

Beary JF, Chines AA, 2018

17

Bisfosfonāti

- Pielietojami visiem pacientiem ar OI, izņemot VI tipu, bet nevienam no bisfosfonātiem indikācijās nav aprakstīts OI
- Pēc gadījumu aprakstiem pacientiem ar OI uz bisfosfonātu terapijas fona kaulu lūzumu skaits būtiski samazinās
- Nav datu un pētījumu, kura bisfosfonātu forma ir labāka (tabletēs vs intravenozi medikamenti)
- Pielieto pamidronātu un zolendronskābi intravenozi, perorāli risendronātu un alendronātu

Beary JF, Chines AA. 2018

18

Kopsavilkums

- Reta, ģenētiski noteikta, fenotipiski ļoti daudzveidīga saistaudu slimību grupa
- Ne vienmēr smaga forma ar invaliditāti – var būt pieauguši pacienti ar osteoporozi un nelielu kaulu lūzumu skaitu
- Diagnozes pamatā anamnēze + fizikālā izmeklēšana + kolagēna izmeklēšana ādas vai horiona bārkstiņu biopsijās
- Ģenētiskā analīze, ja diagnoze nav skaidra!
- Ārstēšanā piegušajiem pielieto bisfosfonātus, pārējiem medikamentiem nepieciešami plašāki RKP pētījumi!

19