

Percorso diagnostico-terapeutico della OSTEOPENIA IMPERFECTA

Cos'è l'Osteopenia Imperfecta

La definizione e classificazione dell'osteopenia imperfecta (OI) è stata oggetto di dibattito in letteratura. In passato era considerata una collagenopatia di tipo I (1). Tuttavia, poiché non tutte le forme di OI si accompagnano a mutazioni dei geni codificanti il collagene (2) tale definizione non è stata accettata da tutta la comunità scientifica. Il sequenziamento completo dei geni codificanti il collagene di tipo I ha dimostrato che il 10-15% degli individui che hanno una displasia ossea non hanno difetti del collagene. Sulla base delle nuove conoscenze patogenetiche di tale malattia la definizione più usata attualmente è di un *“disordine ereditario del tessuto connettivo, caratterizzato da fragilità dello scheletro, che va incontro a fratture in seguito a traumi lievi o senza causa apparente”* (3). Le forme gravi di OI possono subire centinaia di fratture nell'arco della vita e numerose complicanze. Oltre alla fragilità ossea l'OI può essere accompagnata da disturbi respiratori, disordini cardiaci, sclere blue, ritardo della crescita, perdita dell'udito, problemi dentali, vascolari, cutanei e muscolo-tendinei.

Nella maggior parte dei casi, l'OI è causata da una mutazione autosomica dominante di *COL1A1* o *COL1A2*, i geni localizzati nei cromosomi 7 e 17 codificanti per le catene • del collagene di tipo 1, che è pertanto ridotto in quantità o in qualità.

In meno del 10% dei casi l'OI è attribuibile a una mutazione recessiva di altri geni coinvolti nel via di sintesi e assemblaggio delle fibre collagene (*LEPRE1*, codificante la prolil 3-idrossilasi, e *CRTAP*, codificante una proteina associata alla cartilagine). Esistono forme di OI la cui causa genetica è tuttora sconosciuta.

Negli Stati Uniti d'America sono affetti da OI tra i 25000 e i 50000 soggetti; l'incidenza è di 1 su 12000-15000 nati, con uguale frequenza tra i due generi e tra le diverse etnie (4). L'OI si presenta in maniera molto variabile, da forme lievi con normale statura, assenza di deformità e normale speranza di vita a forme letali nel periodo perinatale.

Caratteristiche cliniche, oltre alle fratture, sono:

- Sclere di colore più scuro del normale, tendente al blu o al grigio, presenti nel 50% dei casi; sclere di colore blu pallido si possono riscontrare in bambini non affetti da OI fino ai 18 mesi di età. Una tonalità sclerale particolarmente intensa o persistente dopo i 2 anni di età giustifica ulteriori valutazioni per la diagnosi di OI. Nei soggetti con sclere blu, l'intensità del colore sbiadirà con la crescita.

- Dentinogenesis imperfecta, con denti trasparenti e fragili, tendenti alla frattura, colpisce il 50% dei casi, soprattutto le forme severe. Qualora presente, tale condizione si manifesti all'eruzione del primo dente, e tende a ricorrere nell'ambito della famiglia.
- Deformità scheletriche includono anomalie costali, *pectus carenatum* o *pectus excavatum*, incurvamento delle ossa lunghe, compressione vertebrale, deviazioni del rachide quali scoliosi o lieve cifosi, anomalie della forma del cranio.
- Ridotta massa ossea, evidenziabile mediante la densitometria o la radiotrasparenza negli esami Rx.
- Circonferenza cranica superiore alla media o rispetto alla costituzione corporea.
- Chiusura delle fontanelle talora ritardata.
- Perdita dell'udito dall'età giovanile-adulta.
- Lunghezza degli arti superiori e/o inferiori e statura talvolta ridotta rispetto ai coetanei sani; il torace del bambino può essere corto rispetto agli arti a causa delle compressioni vertebrali, cosiddetto "a botte".
- Sviluppo neuro-motorio ritardato, a causa delle fratture, dell'ipotonia e del dolore muscolare. Alcuni bambini richiedono un supporto logopedico per migliorare il controllo della muscolatura del cavo orale.
- Sviluppo intellettuale nella norma.
-

Classificazione della OI

La malattia può avere una trasmissione a carattere Autosomico Dominante (AD) o Autosomico Recessivo (AR).

OI di tipo I

Trasmissione AD.

E' la forma di OI più comune ed è caratterizzata da fragilità ossea e predisposizione alle fratture (per lo più in età prepuberale). E' accompagnata da sclere blu, lassità legamentosa lieve, perdita udito (fra 20-30 anni), dentizione normale o imperfecta (A e B).

La malattia è conseguenza di mutazioni dei geni codificanti le catene collageniche che determinano un'alterazione quantitativa delle fibre collageniche.

OI di tipo II

Trasmissione AD (rara) o AR.

E' la forma più grave con fratture intrauterine costali e delle ossa lunghe e deformità scheletriche con morte neonatale per lo più conseguente ad insufficienza respiratoria.

L'esame istologico evidenzia una marcata alterazione dell'osso corticale e trabecolare.

La malattia è conseguenza di mutazioni che inducono ad un'alterazione della struttura delle fibre collageniche.

Sulla base delle caratteristiche radiologiche l'OI di tipo II è stata divisa in:

OI.II-A : coste slargate e fratture costali multiple, aspetto bolloso delle coste, scarsissima crescita e modellamento del femore

OI.II-B: coste normali/assottigliate con alcune fratture, BEADED RIBS, ridotta crescita femorale

OI.II-C: coste molto assottigliate, malformazioni scapola e ischio (2).

OI di tipo III

Trasmissione a AD.

E' una forma grave caratterizzata da malformazioni scheletriche gravi compatibili con la sopravvivenza postnatale. Tali malformazioni si aggravano con l'età. Le fratture possono comparire durante la vita intrauterina e sono molto comuni durante la crescita. L'incidenza di fratture rimane alta anche nell'età adulta. Tali pazienti hanno un grave difetto di crescita legato alle numerose fratture; spesso presentano problemi respiratori che possono essere causa di morte conseguenti alla grave scoliosi. La dentinogenesis imperfecta è spesso presente.

La malattia è legata a mutazioni del gene COL1A1/2.

OI tipo IV

Trasmissione AD o AR

E' di gravità intermedia fra la tipo I e III. Le fratture insorgono per lo più in età prepuberale . Il quadro è accompagnato da ritardo di crescita, deformità ossee lievi o moderate, facies triangolare, sclere blu in età giovanile e bianche in età adulta, lassità dei legamenti. Talvolta vi è la presenza di denti vetrini e perdita dell'udito.

La malattia è legata a mutazioni del gene COL1A1/2.

Lo studio istologico del tessuto osseo in pazienti affetti da fragilità ossea ha permesso di individuare due forme di OI sulla base delle loro caratteristiche istopatologiche indicate come forma di tipo V e VI.

OI tipo V

Trasmissione AD.

E' clinicamente simile alla forma di tipo IV. Tipica è la presenza di una banda densa in prossimità dell'epifisi di accrescimento delle ossa lunghe all'esame radiologico. Il callo osseo appare slargato e rigonfio (callo ipertrofico). Tipica è la presenza di calcificazioni fra radio e ulna che ostacolano la rotazione dell'arto. Le sclere sono normali.

Il tessuto osseo ha un aspetto istologico "mesh-like" .

Non è nota la alterzione genetica responsabile di tale forma .

OI tipo VI

Trasmissione AR.

Anche tale forma di OI è clinicamente simile al tipo IV. Caratteristica tipica di tale forma è rappresentata dagli elevati livelli circolanti di Fosfatasi alcalina ossea .

Tipico è l'aspetto istologico "fish-scale" del tessuto osseo.

Anche in questa forma non è nota la alterazione genetica responsabile.

Codifica per proteina chiamata

Negli ultimi anni alcuni mutazioni di geni coinvolti nell'assemblaggio delle fibre collagene sono stati responsabili della patolgenesi dell'OI di tipo VII e VIII

Il gene CRTAP localizzato nel cromosoma 3p22.3 che codifica per una proteina di 46.5 kDa con 401 aminoacidi chiamata Cartilage-Associated- Protein e che lavora con altre 2 proteine (leprecan e ciclofillina B) come parte di un complesso che serve per la idrossilazione del collagene. Morello e coll. hanno generato i topi Cratp knockout (KO) mouse dimostrando che tale proteina è importante nel normal sviluppo osseo. I topi KO presentano infatti una severa osteopenia, rizomelia (brevità delle ossa lunghe per lo più nella zona prossimale, marcata cifosi. La proliferazione delle cellule cartilaginee è disorganizzata (5). C'è poi il gene LEPRE1(o P3H1) localizzato nel cromosoma 1p34.1 codificante una proteina chiamata Prolyl-3-hydroxylase-1 (P3H1). P3H1 catalizza specifiche modificazioni post trasduzionali del collagene che avvengono nel reticolo endoplasmico (6). Infine il gene PPIB codifica per la Cyclophillin B (peptidylprolyl isomerase B) che insieme alle due proteine partecipa alla idrossilazione delle fibre collagene.

Mutazioni di tali geni sono responsabili delle forme di OI

OI tipo VII

Trasmissione AR.

Clinicamente simile alla OI tipo IV o alla OI tipo II. I soggetti affetti da tale forma presentano bassa statura, brevità dell'omero e del femore , coxa vara.

La malattia è conseguente a mutazioni del gene CARTAP . In un 10% dei casi di mutazioni di tale gene vi è una parziale espressione della proteina responsabile di moderate forme di displasia.

D'altra parte, la completa assenza dell'espressione della proteina è incompatibile con la vita.

OI tipo VIII

Trasmissione AR.

Clinicamente sovrapponibile al tipo II o III. Caratterizzata da un severo ritardo nella crescita, e grave demineralizzazione scheletrica.

Il gene mutato in tale forma è il gene LEPRE1.

Recentemente tale classificazione è stata rivista (3) e il nuovo schema proposto pone i due ultimi tipi di OI nell'ambito delle forme di tipo II, III e IV come indicato nella *tabella I*.

Condizioni cliniche da porre in diagnosi differenziale

Bruck Syndrome [Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) # 259450].

Caratterizzata da osteoporosi, ossa fragili, contratture articolari, bassa statura aspetto istopatologico di tipo "wormiano" del tessuto osseo. Uno dei geni coinvolti nella patogenesi di tale malattia è il gene PLOD2 codificante una proteina (lisin-idrossilasi) importante nella idrossilazione del collagene e nella formazione di cross-links (7,8).

Cole-Carpenter Syndrome: (OMIM # 112240).

Sono soggetti normali alla nascita. Comparsa di fratture metafisarie dopo alcuni mesi associate a: Idrocefalo, Craniosinostosi e Proptosi oculare (9).

Osteoporosis pseudoglioma Syndrome: (OMIM # 259770)

E' una patologia caratterizzata dalla seguente triade: 1. *Osteoporosi severa* in età pediatrica con difficoltà di deambulazione e fratture per trauma lieve, bassa massa ossea; 2. *Interessamento oculare*: cecità alla nascita conseguente alla persistenza del sistema fibrovascolare embrionale che normalmente va incontro a regressione prima della nascita; 3. *Altre manifestazioni*: Ipotonia muscolare, Lassità legamenti, Obesità e Ritardo Mentale.

La malattia è conseguenza di mutazioni inattivanti il gene LRP5 (LDL receptor –related protein 5) localizzato nel cromosoma 11q13 importante per la normale attività della cellula osteoblastica ed in particolare nella regolazione della via canonica del sistema Wnt (10). Inoltre, tale molecola controlla il sistema osteoprotegerina (OPG)-RANK-L(receptor activator of NF-kappaB ligand) inibendo la differenziazione osteoclastica (10).

Iperfosfatasia Idiopatica Recessiva (o Malattia di Paget giovanile) (OMIM#239000)

Caratterizzata da un marcato turnover osseo ed è facilmente distinguibile dall'OI per gli elevati valori nel siero di fosfatasi alcalina ossea (11, 12).

Ipo fosfatasia (OMIM # 241500)

E' una patologia con caratteristiche cliniche di gravità variabile da una demineralizzazione alla nascita a fratture che compaiono in età adulta (13).

Osteoporosi Idiopatica Giovanile (OMIM # 259750)

E' una forma transitoria e non ereditaria di osteoporosi che insorge in età prepuberale e che non è accompagnata da manifestazioni extrascheletriche. Il recupero è spontaneo in 3-5 anni anche se deformità della colonna possono persistere (14).

Sindrome di Ehler-Danlos tipo VIIA e VIIB (lassità legamentosa, predisposizione a fratture) (OMIM # 130050)

I nati prematuri sono a rischio di osteopenia nel primo anno di vita.

La terapia, tuttora in studio, include il supporto ventilatorio, e l'utilizzo off-label dei bifosfonati.

Maltrattamento

Gli abusi sono nei bambini una causa frequente di fratture con una alta incidenza nei primo anno di vita.

Le differenze cliniche con l'OI nella sua espressione moderata può essere talvolta difficoltosa, specialmente se vi è una storia familiare negativa per OI. La valutazione della massa ossea mediante raggi X (DEXA) o tomografia computerizzata (TC) sono state proposte come metodiche di aiuto nella differenziazione. L'analisi genetica può essere provatoria di OI se positiva. Un'analisi genetica negativa non prova tuttavia un abuso. (15, 16).

Percorso diagnostico-terapeutico per il paziente affetto da Osteogenesis Imperfecta

Un approccio multidisciplinare, è di fondamentale importanza per la diagnosi, il trattamento ed il follow-up del paziente affetto da OI.

La diagnosi clinica, talora difficile nei bambini con forme lievi di OI, si avvale di un'accurata storia familiare e personale del paziente, incluse le informazioni su vita intrauterina e nascita, e un attento esame obiettivo. Secondo "Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General (2004)" per ogni bambino che presenti fratture, in particolare fratture multiple o con anamnesi familiare positiva per fratture, deve essere posto il sospetto diagnostico di OI.

La diagnosi differenziale deve essere posta con le patologie elencate sopra.

Nel caso di sospetta Osteoporosi Idiopatica Giovanile la diagnosi differenziale può essere difficoltosa.

In questo caso la **biopsia ossea può essere dirimente**. È possibile eseguire sia una agobiopsia sotto controllo TC o Rx, ma spesso si rende necessaria una biopsia incisionale per poter prelevare una quantità di tessuto sufficiente ai fini diagnostici.

Nell'anamnesi è utile includere una valutazione dell'introito di calcio con la dieta (**allegato**). Le informazioni sono di fondamentale importanza per poter correggere le abitudini alimentari in modo da migliorare il raggiungimento del picco di massa ossea e per evitare l'obesità.

Esami di laboratorio:

La letteratura internazionale evidenzia dati contrastanti sul ruolo dei marcatori di turnover osseo nella diagnosi di OI sottolineando l'assenza di marcatori specifici di malattia (**tabella II**). Il turnover osseo è generalmente ridotto in bambini/adulti con forme lievi e aumentato nelle forme severe.

Un marcatore di riassorbimento e uno di formazione sono sufficienti.

Altri esami

Emocromo con FL

Calcemia

Fosforemia

Calciuria

Fosfaturia

Creatinina

Proteine totali , Protidogramma

25 idrossi-vitamina D3 (25 OH D3)

1-25 diidrossi vitamina D3 (1-25 OH₂D₃)

Paratormone (PTH)

Ormone della Crescita (GH)

Insulin-growth factor I (IGF-I)

FSH, LH

TSH

Reperti radiologici che devono far sospettare una OI sono: ridotta BMD, fratture (recenti, subcliniche o pregresse), inarcamento delle ossa lunghe, compressione vertebrale, ossa wormiane a livello cranico (piccole ossa a livello delle suture craniche presenti nel 60% dei pazienti con OI ma anche nei bambini con altri disordini).

Gli accertamenti di diagnostica strumentale disponibili sono indicati nella **tabella III**.

Consulenza genetica e test genetico

Molti dei casi di OI (85-90%) sono ereditati con carattere autosomico dominante. Un soggetto con OI conseguente a mutazione di un allele ha il 50% di possibilità di trasmettere ad un figlio.

Circa il 10-15% dei casi di OI sono ereditati come carattere autosomico recessivo. In queste situazioni i genitori non hanno la malattia ma sono portatori di un allele mutato. In genitori di bambini con OI ereditata con carattere recessivo hanno il 25% di possibilità /gravidanza di trasmettere la malattia al figlio. Il fratello o sorella di un portatore di OI a carattere autosomico recessivo ha il 50 % di possibilità di essere portatore di malattia.

Se un genitore ha una forma di OI autosomica recessiva , il 100% dei figli sarà portatore di mutazione .

La consulenza genetica (effettuata dal genetista clinico ovvero dal medico con specializzazione in genetica medica) prevede una accurata anamnesi del paziente e della famiglia e una visita del paziente al fine di confermare il sospetto clinico o definire diagnosi affini.

Può essere di aiuto in soggetti con OI che vogliono intraprendere una gravidanza. Il significato, i limiti e l'attendibilità e la specificità del test genetico vengono chiariti durante la seduta di consulenza. Inoltre vengono comunicate le informazioni relative alla prognosi, al trattamento e alla prevenzione e il paziente indirizzato verso gli specialisti di riferimento.

La diagnosi genetica di malattia (effettuata dal genetista di laboratorio ovvero dal biologo con specializzazione in genetica medica) può essere fatta su DNA estratto da sangue periferico o da saliva. Mediante test genetico si possono identificare mutazioni dei geni COLA1A1/2 , LEPRE1 , CARTAP. In applicazione alla delibera di GR n.887/2006 e al parere n. 13/2010 del CSR tali test

genetici possono essere eseguiti solo in seguito ad effettuazione di consulenza genetica e in strutture dedicate di Genetica Medica.

La diagnosi genetica e una valutazione della sintesi di collagene può essere fatta anche durante la gravidanza mediante prelievo dei villi coriali fra la 11° e la 13° settimana di gestazione o l'amniocentesi con prelievo di cellule dal liquido amniotico può essere effettuata fra la 15° e la 18° settimana gestazione. Tali indagini sono effettuabili solo nelle famiglie in cui ci sono membri affetti, che hanno già eseguito diagnosi genetica con esito positivo. Altrimenti, si può effettuare una diagnosi biochimica che è eseguibile solo su prelievo di villi coriali in quanto gli amniociti non producono collagene.

Per l'indagine genetica è necessaria la compilazione di un consenso informato specifico da parte del paziente o del genitore se minorenne.

Consulenze specialistiche

Valutazione audiologica: la riduzione dell'udito si riscontrata nel 30% dei soggetti affetti da OI per lo più in età adulta.

La perdita dell'udito è conseguenza di un traumatismo degli ossicini e fibrosi dello stapedio.

Una valutazione al momento della diagnosi e ogni due anni è consigliabile.

Valutazione Cardiologica/Respiratoria, Elettrocardiogramma, Ecocardiogramma, Spirometria: l'incidenza di malformazioni cardiovascolare congenite nei pazienti con OI è sovrapponibile a quella di soggetti non malati. Le alterazioni più frequenti sono rappresentate da prolasso della valvola aortica e/o mitralica.

I problemi respiratori possono essere molto importanti nella forma di tipo II e negli adulti con tipo III che hanno grave scoliosi. Inoltre le complicanze polmonari possono insorgere per la presenza di fratture costali la debolezza muscolare e gli eventuali problemi cardiologici. Anche se non causati dalla malattia, i problemi respiratori in un paziente affetto da OI possono essere più gravi rispetto alla popolazione non malata.

Una valutazione al momento della diagnosi e ogni due anni è consigliabile.

Valutazione Oculistica: la presenza di sclere blu è un aspetto tipico della malattia conseguente alla alterazione del collagene. Una maggiore incidenza di miopia è presente in pazienti con OI.

Una valutazione al momento della diagnosi e ogni due anni è consigliabile.

Valutazione Odontoiatrica: Due tipi di alterazione dentale si possono riscontrare nell' OI: 1. Dentinogenesis Imperfecta (D.I.); 2. Cisti ossee radiolucenti (rare) accompagnate o meno da alterazioni del massiccio faciale.

La DI è evidente nel 5-15% dei casi. E' più frequente nel tipo III ed è caratterizzata da denti con una corona blu talvolta privi di cavità pulpale. I denti definitivi sono meno colpiti di quelli da latte. L'alterazione della dentina impedisce l'adesione dello smalto e conduce a scheggiatura dei denti.

Una valutazione al momento della diagnosi con follow-up dipendente dai vari casi (almeno una volta l'anno).

Valutazione Fisiatrica: importante specialmente nelle forme più severe.

Valutazione Ortopedica: alla diagnosi e in caso di necessità di intervento chirurgico o biopsia ossea.

Trattamento farmacologico

Poiché attualmente non esiste una cura per l'OI, il trattamento mira a minimizzare il rischio di frattura aumentando la BMD, ridurre il dolore, incrementare la mobilità e l'autonomia del paziente.

Attualmente in uso:

- § bifosfonati per os e per via endovenosa
- § ormone della crescita

Non sono più prescritti in quanto risultati inefficaci: vitamina C, sodio fluoruro, magnesio, steroidi anabolizzanti, calcitonina.

Protocolli terapeutici per il trattamento dell'OI.

MONTREAL PAMIDRONATE PROTOCOL (17)

Valutazione Basale

Esami biochimici con dosaggio di:

Siero: Calcio, Fosfato, Fosfatasi alcalina, Creatinina Emocromo con Formula Leucocitaria.

Urine: Calcio, Creatinina

RX: Cranio (AP e laterale), Colonna (AP e laterale) , Arti

Densitometria raggi X (DXA) L1-L4

Dose massima: 60 mg/die

Età	Dose	Frequenza
<2.0 anni	0.5 mg/kg/die per 3 giorni	ogni 2 mesi
2.1–3.0 anni	0.75 mg/kg/die	per 3 giorni ogni 2 mesi
>3.1 anni	1.0 mg/kg/die per 3 giorni	ogni 2 mesi

Schema che corrisponde alla dose annua di 9mg/kg,

Importante: nei bambini la reazione da bisfosfonati in fase acuta può includere broncospasmo che può essere responsabile di difficoltà respiratorie. Tale reazione è stata osservata (raramente) al

secondo giorno del primo ciclo. In tal caso saltare il terzo giorno e riprendere la terapia due mesi dopo.

Diluizione del farmaco (mg)	Salina	mL/h
0.0–5.0	50	15
5.1–10	100	30
10.1–15.0	150	45
15.1–25.0	250	75
25.1–50.0	500	150
50.1–60.0	600	180

Concentrazione massima: 0.1 mg/mL. Effettuare lavaggio intravenoso con soluzione fisiologica dopo la somministrazione del farmaco.

Follow-up

Ad ogni ciclo:

Valutazione clinica:

Altezza (cm), peso (kg), circonferenza cranica (cm)

Valutazione calcio e vitamina D e se necessario aggiungere supplementi.

Registrazione degli episodi di dolore /settimana

Registrazione del numero di fratture , interventi e farmaci concomitanti

Esami biochimici

Creatinina prima dell'infusione

Calcemia prima e dopo infusione

Emocromo alla fine dell'infusione nei pazienti sotto i 2 anni durante il primo anno di trattamento.

ALTRI FARMACI

Neridronato e.v. (18) 100 mg /ogni 3 mesi (2mg/Kg): in Italia è il bisfosfonato che ha indicazione per OI.

Alendronato via orale

Studio su 64 soggetti adulti (19):

10 mg/die

Studio su bambini di età > 3 anni (20):

1mg/ Kg/die

Risedronato via orale (21):

15mg/sett se <40kg

30mg/sett se >40 Kg

Acido Zoledronic e.v. (22):

0.04-0.05 mg/Kg ogni 2 mesi

Chi trattare con bisfosfonati:

La decisione di trattare con bisfosfonati è dettata dalla severità di malattia e non dal tipo di mutazione. Tanto più precoce è il trattamento tanto migliori saranno i risultati e la riduzione del rischio di fratture (17). L'uso dei bisfosfonati è sicuro (in particolare per quanto riguarda la funzionalità renale). Determinano una riduzione del dolore cronico, con miglioramento della forza muscolare. Determinano inoltre un aumento della densità minerale ossea corticale e trabecolare (23).

Growth Hormone (GH): pochi studi sono stati effettuati con utilizzando l'ormone della crescita (24-26). Il dosaggio da somministrare è di 0.2mg/kg/week (0.6IU/kg) sc.

Trattamento Ortopedico

Si applica per la prevenzione e il trattamento dell'evento acuto ed il trattamento degli esiti. Quando si è posta diagnosi di OI, soprattutto in infanti ed in particolare nelle forme gravi ed intermedie, è importante un adeguato piano fisioterapeutico e l'utilizzo di tutori ed ausili per la deambulazione, per permettere uno sviluppo strutturale osseo e motorio il più possibile nella norma. L'intervento ortopedico può essere rivolto anche al trattamento degli eventi acuti e prevede la realizzazione di un equilibrio tra cura standard della frattura (riduzione e contenzione soddisfacenti, sia che il trattamento sia conservativo che chirurgico) e minimizzazione dell'immobilizzazione per ridurre il circolo vizioso : immobilizzazione -> indebolimento -> osteopenia -> rifrattura. Il trattamento degli esiti, cioè delle deformità scheletriche, deve essere precoce nei casi gravi di OI e la applicazione di tecniche diverse deve essere valutata per ogni singolo paziente (osteotomie multiple ed inchiodamento, tecnica di Sofield-Millar, spesso si rendono necessarie procedure ripetute nel tempo) mentre può essere effettuato alla maturità scheletrica nei casi di OI lieve, in questo caso le tecniche chirurgiche utilizzate sono per lo più le stesse che si utilizzano in caso di deformità di altra eziopatogenesi (congenite primarie o post-traumatiche).(27,28).

BIBLIOGRAFIA

1. F. Glorieux, F. Rauch, H. Plotkin, L. Ward, R. Travers, Roughley, L. Lalic, D. Glorieux, F. Fassier, N. Bishop, Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease. *J Bone Miner Res* 2000; 15:1650-1658
2. D. Silience, K. Barlow, A. Garber, J. Hall, D. Rimoin, Osteogenesis imperfecta type II delineation of the phenotype with reference to genetic heterogeneity. *Am. J. Med. Genet.* 1984; 17: 407- 423
3. FS. Van Dijk , G. Pals, RR. Van Rijn, PGJ. Nikkels, JM. Cobben: Classification of Osteogenesis Imperfecta revisited. *Eur J of Med Gen* 2010; 53:1-5
4. J. Cobben, M. Cornel, I. Dijkstra, L. Ten Kate, Prevalence of lethal osteochondrodysplasias. *AJMG* 1990; 36:377-378
5. R. Morello, TK. Bertin, Y. Chen, J. Hicks, L. Tonachini, M. Monticone, P. Castagnola, F. Rauch, FH. Glorieux, J. Vranka, HP. Bachinger, JM. Pace, U. Schwarze, PH. Byers, M. Weis, RJ. Fernandes, DR. Eyre, Z. Yao, BF. Boyce, B. Lee: CRTAP is required for prolyl 3hydroxylation and mutations cause recessive osteogenesis imperfecta. *Cell* 2006; 127:291-304
6. CM. Kielty, ME. Grant: The collagen family: Structure, assembly, and organization in the extracellular matrix. In: Royce PM, Steinmann B, eds. *Connective Tissue and its Heritable Disorders*. New York: WileyLiss, 2002:159-221
7. RA. Bank, SP. Robins, C. Wijmenga, LJ. Breslau-Siderious, AFJ. Bardoel, HA. Van Der Sluijs, HEH. Pruijs, JM. TeKoppele: Defective collagen crosslinking in bone, but not in ligament or cartilage, in Bruck Syndrome: indications for a bone-specific telopeptide lysyl hydroxylase on chromosome 17 . *Proc Natl Acad Sci* 1999; 96:1054-1058
8. R- Ha-Vinh, Y. Alanay, RA. Bank, AB. Campos-Xavier, A. Zankl, A. Superti-Furga, L: Bonafè: Phenotypic and molecular characterization of Beuck syndrome (Osteogenesis imperfecta with contractures of the large joints) caused by a recessive mutation in PLOD2. *Am J Med Genetic* 2004; 131A:115-120
9. DEC. Cole, TO. Carpenter: Bone fragility, craniosynostosis, ocular proptosis, hydrocephalus, and distinctive facial features: a newly recognized type of osteogenesis imperfecta. *J. Pediat.* 1987; 110: 76-80
10. R. Lévassieur, D. Lacombe, MC de Vernejoul: LRP5 mutations in osteoporosis-pseudoglioma syndrome and high bone mass disorders. *Joint Bone Spine* 2005; 72:207-214
11. T. Cundy, M. Hegde and D. Naot et al., A mutation in the gene TNFRSF11B encoding osteoprotegerin causes an idiopathic hyperphosphatasia phenotype, *Human Molecular Genetics* 2002; 11: 2119–2127

12. M.P. Whyte, S.E. Obrecht and P.M. Finnegan et al., Osteoprotegerin deficiency and juvenile Paget's disease, *The New England Journal of Medicine* 2002; 347:175–184
13. L. Zurutuza, F. Muller, JF. Gibrat, A. Taillandier, B. Simon-Bouy, JL. Serre, E. Mornet: Correlations of genotype and phenotype in hypophosphatasia. *Hum. Molec. Genet.* 1999; 8: 1039-1046
14. R. Smith: Idiopathic juvenile osteoporosis: experience of twenty-one patients. *Br J Rheumatol.* 1995; 34:68-77
15. MS. Moore, CM. Minch and RW. Kruse: The role of dual energy x-ray absorptiometry in aiding the diagnosis of pediatric osteogenesis imperfecta, *The American Journal of Orthopedics* 1998; 27:797–801
16. ME. Miller and TN. Hangartner: Bone density measurements by computed tomography in osteogenesis imperfecta type I, *Osteoporosis International* 1999; 9:427–432
17. FH. Glorieux: Osteogenesis Imperfecta. *Best Practice & Res Clin Rheumat* 2008; 22:85-106
18. S. Adami, D.Gatti, F. Colapietro, E. Fracassi, V. Braga, M. Rossini, L. Tatò: *J Bone Miner Res* 2003; 18:126-30.
19. TE. Uveges, KM. Kozloff, JM. Ty, F. Ledgard, CL. Raggio, G. Gronowicz, SA. Goldstein, JC. Marini: Alendronate treatment of the brtl osteogenesis imperfecta mouse improves femoral geometry and load response before fracture but decreases predicted material properties and has detrimental effects on osteoblasts and bone formation. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 849-59
20. G. Chevrel, AM. Schott, E. Fontanges, JE. Charrin, GL. Granade, F. Duboeuf, P. Garnero, M. Arlot, C. Raynal, P.J. Meunier: Effects of oral alendronate on BMD in adult patients with osteogenesis imperfecta: a 3-year randomized placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res* 2006 ; 21: 300-306
21. F. Rauch, C.F. Munns, C. Land, M. Cheung, F. H Glorieux: Risedronate in the treatment of mild pediatric osteogenesis imperfecta: a randomized placebo-controlled study. *J Bone Miner Res* 2009; 24:1282-1289
22. JJ. Brown, MR. Zacharin: Safety and efficacy of intravenous zoledronic acid in paediatric osteoporosis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009; 22:55-63
23. F. Glorieux: Experience with bisphosphonates in osteogenesis imperfecta. *Pediatrics* 2007; 119:163-165
24. F. Antoniazzi, M. Mottes, P. Frascini, PC. Brunelli, L. Tatò: Osteogenesis imperfecta: practical treatment guidelines. *Paediatr Drugs* 2000; 2:465-88
25. JC. Marini, E. Hopkin, FH. Glorieux, GP. Chrousos, JC. Reynolds, CM. Gundberg, CM. Reing: Positive linear growth and bone responses to growth hormone treatment in children with

- types III and IV osteogenesis imperfecta: high predictive value of the carboxyterminal propeptide of type I procollagen. *J Bone Miner Res* 2003; 18:237-43
26. D. King, D. Jarjoura, HA. McEwen, MJ. Askew: hormone injections improve bone quality in a mouse model of osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2005; 20:987-93
 27. RL. Marafioti, GW Westin: Elongating intramedullary rods in the treatment of osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Am* 1977; 59:467-72
 28. AI. Lang-Stevenson, WJ. Sharrard: Intramedullary rodding with Bailey-Dubow extensible rods in osteogenesis imperfecta. An interim report of results and complications. *J Bone Joint Surg Br* 1984; 66:227-32
 29. J. Spranger, P. Brill, A. Poznanski, Section X: Skeletal dysplasias with prominent diaphyseal involvement, Osteogenesis imperfecta, type III/ IIB. in: J. Spranger, P. Brill, A. Poznanski (Eds.), *Bone Dysplasias. An Atlas of Genetic Disorders of Skeletal Development*. Oxford University Press, Oxford, 2003, pp. 440e441
 30. S. Castells, S. Yasumura, MA.Fusi, C. Colbert, RS. Bachtell, S. Smith: Plasma osteocalcin levels in patients with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr*. 1986; 109:88-91
 31. RE. Brenner, B. Schiller, U. Vetter, J. Ittner, WM. Teller: Serum concentrations of procollagen I C-terminal propeptide, osteocalcin and insulin-like growth factor-I in patients with non-lethal osteogenesis imperfecta. *Acta Paediatr*. 1993; 82:764-767
 32. H. Rico: Osteocalcin levels in osteogenesis imperfecta. *J [Pediatr](#)*. 1987; 111:634.
 33. AM. Lund, M. Hansen, G. Kollerup, A. Juul, B. Teisner, F. Skovby: Collagen-derived markers of bone metabolism in osteogenesis imperfecta. *Acta Pædiatrica* 87; 11:1131 – 1137
 34. A. Chines, A. Boniface, W. McAlister, M. Whyte, A. Chines: Hypercalciuria in osteogenesis imperfecta: a follow-up study to assess renal effects. : *Bone* 1995; 16:333-339
 35. RE. Brenner, U. Vetter, AM. Bollen, M. Mörike, DR.,Eyre: Bone resorption assessed by immunoassay of urinary cross-linked collagen peptides in patients with osteogenesis imperfecta *J Bone Min Res* 1994; 9:993-997