

Kommt nicht nur in der Pädiatrie vor

Die Glasknochenkrankheit

Peer
Reviewed

Die Glasknochenkrankheit oder Osteogenesis imperfecta (OI) ist eine heterogene Gruppe von klinischen Manifestationen verschiedener genetischer Veränderungen. Im Vordergrund stehen erhöhte Brüchigkeit und Deformierbarkeit von Knochen, aber auch Wachstumsstörungen und extraossäre Veränderungen. Ursächlich liegt bei 90% der Fälle eine autosomal-dominante Mutation in den für die Bildung von Kollagenfibrillen massgebenden Genen COL1A1/COL1A2 vor. Bisphosphonate sind derzeit die beste medikamentöse Therapieoption für schwerere Formen von OI. Im diesem Artikel kommen die für die Erfassung und Behandlung wesentlichsten Punkte zur Darstellung.



Dr. med. Hans
Kaspar Schulthess
Zürich



Prof. Dr. med.
Christian Meier
Basel



Prof. Dr. med.
Marius Kränzlin
Basel

Unter der Diagnose einer Osteogenesis imperfecta wird eine heterogene Gruppe von Phänotypen, verursacht durch Mutationen / Sequenzvarianten in verschiedenen Genen subsumiert, welche sich primär am Skelett manifestieren, aber letztlich generalisierte Bindegewbserkrankung sind. Im Vordergrund steht eine quantitativ und qualitativ verminderte Knochenmasse mit Knochenbrüchigkeit, welche sich durch Neigung zu Frakturen der langen Röhrenknochen und Kompressionsfrakturen der Wirbelkörper ohne adäquate Traumata manifestiert. Dazu gesellen sich Deformierbarkeit der langen Knochen, Rippen und Wirbelsäule sowie Kleinwuchs. Sekundäre Merkmale können Muskelschwäche, überstreckbare Gelenke, dünne Haut mit vermehrter Gefässbrüchigkeit und Blutungsneigung, bläuliche Skleren, Schallleitungs- oder gemischte Schwerhörigkeit, gestörte Zahnbildung mit durchscheinenden Zähnen und Malocclusion, Skoliose, Lungenfunktionsstörungen und Abnormitäten der Herzklappen sein.

Epidemiologie und Pathogenese

Etwa 1 von 10 000 Neugeborenen weist eine mit OI assoziierte genetische Konstellation auf (1–3), was in der Schweiz zu 300–400 Betroffenen führt. Diese Zahl kann in abgeschlossenen Regionen mit einem erhöhten Grad an Blutverwandtschaft höher liegen. Schwere Formen können bereits in der Perinatalperiode zum Tod führen oder präsentieren sich im Kleinkindesalter mit multiplen Frakturen

ohne adäquates Trauma. Milde Formen können sich erst im frühen Erwachsenenalter mit einer Osteoporose manifestieren (1, 2, 4).

Kollagen Typ I ist ein wichtiges Strukturprotein für Knochen, Sehnen, Ligamente, Haut und Skleren. Kollagenfasern von Typ I sind Polymere von Tropokollagen-Molekülen, welche aus je zwei Alpha-1- und einer Alpha-2-Kette in Trippelhelixform gebildet sind. Den weitaus meisten Fällen von OI liegen autosomal dominante (AD) Defekte der diese Alpha-Ketten codierenden Gene COL1A1 und seltener COL1A2 zugrunde. Sie beeinflussen die Quantität oder Struktur der entsprechenden Typen von Alpha-Ketten und damit direkt der Kollagenfasern Typ I. Nur bei rund 10% der OI sind die Gene COL1A1 und COL1A2 normal (2, 4–6).

Diese kleinere Gruppe von OI basieren auf einer Vielzahl von meistens rezessiven Gendefekten und betreffen einerseits die zelluläre «Maschinerie» der posttranslationalen Bearbeitung der Bestandteile der Kollagenfasern mit Defekten in Aufbau, Reifung, Transport und Sekretion, andererseits aber selten andere an der Bildung und Homöostase von Knochen und Knorpel beteiligte Proteine (1, 2, 4).

Art und Ausmass der Manifestationen von Gendefekten sind sowohl vom exakten Genlocus wie auch von der Art der Mutation abhängig, was die enorme Breite des Spektrums klinischer Manifestationen zu einem grossen Teil erklären kann. Darüber hinaus ist in diesem Zusammenhang die Tatsache bemerkenswert, dass sich die klinischen Manifestationen sogar bei identischen Gendefekten

TAB. 1 Klassische Klassifikation der Osteogenesis imperfecta, wie von Sillence et al. vorgeschlagen.

Typ	Schweregrad	Frakturen	Knochendeformitäten	Statur	Sklerenfarbe	Hörverlust
I	Mild	Wenige bis 100	Ungewöhnlich	Normal oder leichter Kleinwuchs	Blau	Bei ca. 50%
II	Perinatal letal	Multiple	Schwer	Schwerer Kleinwuchs	IIA: Dunkelblau IIB: Hellblau	Kein
III	Schwer	Multiple	Mässig bis schwer	Sehr kurz	Bei Geburt blau, später normal	Häufig
IV	Mässig bis mild	Multiple	Mässig bis mild	Variabel	Normal bis grau	Gelegentlich

Diese Klassifikation basiert auf der klinischen Präsentation, den radiologischen Befunden und dem Vererbungsmuster und umfasst dominant vererbte Mutationen von Genen, die Typ-I-Kollagen (COL1A1 und COL1A2) codieren.

TAB. 2 Genetische Klassifikation der Osteogenesis imperfecta (modifiziert nach 2)

Mutiertes Gen	Kodiertes Protein	Genetischer Klassifikations- Typ	Vererbungsmuster	Klinische Charakteristika
Behinderung der Synthese und Veränderung der Struktur von Kollagen				
COL1A1 oder COL1A2	Kollagen $\alpha 1$ (COL1A1) oder $\alpha 2$ (COL1A2)	I, II, III oder IV	AD	Klassische Phänotypen
Kompromittierte Knochenmineralisation				
IFITM5	Knochen-beschränktes, interferon-induziertes Transmembranprotein-artiges Protein (BRIL, auch bekannt als IFM5)	V	AD	Normal bis schwere Skelettdeformitäten. Membran-verknöcherung interossär, röntgendichte Bänder, Dislokation Radiuskopf, normale bis blaue Skleren, gelegentlich Hörverlust
SERPINF1	Pigmentepithel-abgeleiteter Faktor (PEDF)	VI	AR	Mässig bis schwere Skelettdeformitäten. Osteoide, Fischschuppen-artiges Lamellen-Knochen-Muster, Beginn im Kindesalter
Abnormale post-translationale Kollagen-Modifikation				
CRTAP	Knorpel-assoziiertes Protein	VII	AR	Schwere Rhizomelie, weisse Skleren
P3H1	Prolyl 3-Hydroxylase 1	VIII	AR	
PPIB	Peptidyl-Prolyl cis-trans Isomerase B	IX	AR	Schwere Knochendeformität, graue Skleren
Kompromittierte Kollagenverarbeitung und -Vernetzung				
SERPINH1	Serpin H1	X	AR	Schwere Skelettdeformität, blaue Skleren, Dentinogenese imperfecta, Hautabnormität und Inguinalhernie
FKBP10	65kDa FK506-bindendes Protein	XI	AR	Mild bis schwere Skelettdeformität, normale bis graue Skleren, kongenitale Kontrakturen
PLOD2	Lysyl Hydroxylase 2	kein Typ	AR	Mässig bis schwere Skelettdeformität, progressive Gelenkskontrakturen
BMP1	Knochen-morphogenetisches Protein 1	XII	AR	Mild bis schwere Skelettdeformität, Nabelhernie
Veränderte Differenzierung und Funktion der Osteoblasten				
SP7	Transkriptionsfaktor SP7 (Osterix)	XIII	AR	Schwere Skelettdeformität, verzögerte Zahnung, Gesichtshypoplasie
TMEM38B	Trimerischer intrazellulärer Kationenkanal Typ B	XIV	AR	Schwere Knochendeformität, normal bis blaue Skleren
WNT1	Proto-Onkogen Wnt-1	XV	AR und AD	Schwere Skelettanomalität, weisse Skleren, neurologische Defekte möglich
CREB3L1	Alte Astrozyten spezifisch induzierte Substanz	XVI	AR	Schwere Knochendeformität, normal bis blaue Skleren
SPARC	Osteonectin	XVII	AR	Progressive schwere Knochenbrüchigkeit
MBTPS2	Membrangebundene Transkriptionsfaktor Platz-2 Protease	XVIII	XR	Mässig bis schwere Skelettdeformität, hellblaue Skleren, Skoliose und Brustdeformität

AD: autosomal dominant; AR: autosomal rezessive; XR: X-linked rezessive

stark unterscheiden können, was darauf hindeutet, dass nicht isolierte Mutationen alleine, sondern vielmehr das Zusammenspiel einer Vielzahl von an der Bildung der Weichteile beteiligten Komponenten von ausschlaggebender Bedeutung ist (2,4).

Klassifikation, klinische Manifestation und Diagnose

Historisch standen klinische Klassifikationssysteme im Vordergrund, in den 70er Jahren wurden von Sillence 4 OI-Typen unterschieden (7), welche durch die klinische Symptomatik, radiologische Befunde und Vererbungsmuster charakterisiert waren (Tabelle 1). Die Einteilung nach Sillence wurde im Laufe der Jahre erweitert und mit den Fortschritten der Genetik wurden auch Vorschläge für genetische Klassifikationssysteme publiziert (Tabelle 2) (2,8). Da im klinischen Alltag die Beurteilung und die therapeutischen Konsequenzen des individuellen Patienten jedoch weiterhin primär auf klinischen Befunden basieren, wird aktuell von vielen Autoren eine Einteilung nach genetisch-funktionellen Gesichtspunkten bevorzugt (6, 8, 9, 38, 39). Dabei repräsentieren die Typen I-IV Fälle mit autosomal-dominanten Mutationen von COL1A1/2 und andere und noch neu zu entdeckende Gendefekte werden weiteren Typennummern zugeordnet. Unter dem Typ I wird eine milde, dem Typ II eine perinatal letale, dem Typ III eine schwere und dem Typ IV eine moderate Verlaufsform subsumiert.

Tabelle 3 fasst die wesentlichen klinischen Manifestationen der OI zusammen (1,8–11). Während sich die Typen II und höher regel-

haft schon im (Klein)Kindesalter manifestieren, können Genträger des Typs I zwar bereits intrauterin und beim ersten Gehen Frakturen erleiden, jedoch das Erwachsenenalter auch unerkannt erreichen. Deformitäten sind geringgradig, die Statur meistens normal. Bei oligosymptomatischen Erwachsenen kann sich die Krankheit postmenopausal in Form einer beschleunigten Osteoporose manifestieren. Auch vorzeitige Hörstörungen ab der zweiten bis vierten Dekade sind typisch. Weitere Kennzeichen können rasche Alterung, Arthrosen und Bandlaxität sein. Bei dieser Form kann es im Verlauf zu einer erhöhten Frakturinzidenz und einem erheblich erniedrigten Knochenmineralgehalt kommen, welcher nach Ausschluss anderer Ursachen diagnostisch in Richtung OI wegweisend sein kann. Dabei kann die Bestimmung mittels DEXA durch Knochendeformitäten, Skoliose, Kleinwuchs, vorbestehende Frakturen oder Osteosynthesematerial erschwert sein.

Die **klinische Diagnose** basiert auf den erwähnten Symptomen und Zeichen. Bei Individuen mit multiplen Frakturen, einer positiven Familienanamnese und typischen extraossären Manifestationen ist die Diagnose leicht zu stellen, bei Fehlen derselben und geringen und unspezifischen extraossären Zeichen schwierig (1,8–11). Insbesondere bei älteren Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit einer vorzeitigen, gelegentlich als idiopathisch bezeichneten Osteoporose ist an die Möglichkeit einer OI v. a. des Typs I zu denken.

Ein die OI beweisender Labortest ist nicht leicht zugänglich. Wohl können verschiedene Parameter des Knochen- und Mineralstoffwechsels und Marker von Knochenbildung und -abbau pathologisch ausfallen, aber nicht in einem Muster mit adäquater Sensitivität und Spezifität. Pyridinoline im Urin werden als mögliche Biomarker für OI diskutiert (41). Heute werden in Speziallabors molekulargenetische Analysen auf Basis einer «Next-Generation»-Sequenzierung aller bekannter, mit einer OI assoziierten Gene als Gen-Panels angeboten, welche eine rasche Diagnose erlauben (1,2,12,13). Bedingt durch eine Limitatio können Gen-Panel Analysen nur durch Ärzte mit eidgenössischem Weiterbildungstitel «Medizinische Genetik» verordnet werden. Vorgängig sollen Ursachen einer möglichen sekundären Osteoporose immer ausgeschlossen werden und muss ein dringender Verdacht auf eine OI bestehen. Falls dabei Mutationen mit unklarer Funktion entdeckt werden, stehen biochemische Untersuchungen zum Nachweis von Veränderungen der Menge, Struktur und von posttranslationalen Modifikationen von Prokollagen I zur Verfügung, das Ausgangsmaterial wird aus Kulturen von biotisch entnommenen Fibroblasten gewonnen.

Die Differentialdiagnose umfasst eine Reihe von Zuständen, welche ebenfalls mit einer fragilen Knochenstruktur einhergehen. Erwähnt seien beispielhaft die Rachitis, die Osteomalazie, ein juveniler M. Paget, die seltene AD-vererbte Hypophosphatasie und die idiopathische juvenile Osteoporose. Bei Kindern mit multiplen Frakturen in verschiedenen Heilungsstadien, wie sie bei OI gesehen werden, muss auch an die Möglichkeit einer Kindsmisshandlung gedacht werden und umgekehrt bei Verdacht auf Kindsmisshandlung stets an ein Ehlers-Danlos-Syndrom, ein Vitamin-D-Mangel und eine OI (40).

Genetische Beratung

Bei der Vererbung einer OI muss beachtet werden, dass neben dem klassischen dominanten oder rezessiven Erbgang auch irreguläre Übertragungsmuster aufgrund von Mutationen in der Keimbahn resp. der Gonaden mit Entwicklung eines Mosaiks beobachtet werden können (1,2,12,13). Bei dominantem Erbgang beträgt das Wiederholungsrisiko unter der Voraussetzung, dass ein Elternteil Symptome aufweist 50%, bei rezessivem Erbgang 25% und bei gonadalem Mosaik 5–10%. Eine pränatale genetische Diagnostik stellt erhebliche ethische Probleme für Eltern und involvierte Ärzte dar, zumal die Korrelation zwischen Geno- und Phänotyp ungenügend ist, um eine verbindliche Prognose für das individuelle Kind zu erlauben.

Behandlung

Die Ziele der multidisziplinären Behandlung sind eine Reduktion der Frakturhäufigkeit, Verhinderung von Knochen deformierungen und einer Skoliose, Minimierung chronischer Schmerzen und Maximierung der Mobilität und anderer funktioneller Fähigkeiten (2,14).

Eckstein der medikamentösen Therapie sind Bisphosphonate bei allen OI-Formen mit erhaltener Knochenmineralisation (1,2,5,15–20). Bisphosphonate hemmen die Knochenresorption und den Knochenumsatz und sind im Rahmen der Behandlung der postmenopausalen Osteoporose etabliert. Wenn sie auch für Frakturprophylaxe bei der OI nicht zugelassen sind, zeigte sich in Beobachtungsstudien und einer kontrollierten Studie bei Kindern nach zyklisch verabreichtem Pamidronat (IV, 3-monatlich), der in diesem Zusammenhang am besten dokumentierten Substanz, eine Zunahme der Knochendichte und eine klinisch relevante Reduktion von Frakturen, ohne dass selbst bei kleinen Kindern relevante Nebenwirkungen wie Störungen von Wachstum oder der Frakturheilung aufgetreten wären

TAB. 3	Klinische Manifestationen der Osteogenesis imperfecta
▶	Erhöhte Knochenbrüchigkeit und Verminderung der Knochendichte
▶	Kleinwuchs
▶	Verformung von Extremitäten, Thorax und Kopf
▶	Skoliose
▶	Blaue Skleren
▶	Myopie, kegelförmige Verformung der Cornea
▶	Mittel- und Innenohrschwerhörigkeit
▶	Laxität von Ligamenten und Haut, Überstreckbarkeit von Gelenken
▶	Hernien inguinal und umbilical
▶	Verletzlichkeit der Haut, Blutungsneigung
▶	Dentinogenesis imperfecta
▶	Herzklappeninsuffizienz, Dilatation Aortenwurzel, Aortendissektion
▶	Intrinsische Lungenveränderungen, obstruktive Pneumopathie

TAB. 4	Mögliche Indikationen einer Therapie mit Bisphosphonaten
Kinder und Adoleszente	
•	Deformationen (Röhrenknochen)
•	Wirbelfrakturen
•	Häufige Frakturen peripheres Skelett
•	→ Schweregrad = entscheidend
Erwachsene	
•	Wirbelfrakturen oder mehrere periphere Frakturen
•	Deutlich verminderte Knochendichte (?)
•	Zusätzlich gleiche Kriterien wie bei Frauen in der Menopause oder Männer > 50–60 Jahren

TAB. 5	Rehabilitationsstrategien und Modalitäten bei Osteogenesis imperfecta
▶	Programm zur gezielten Gelenkdehnung und Muskelkräftigung
▶	Gewicht-tragende Aktivitäten und Gebrauch von Gehhilfen entsprechend der Stärke der unteren Extremität
▶	Orthesen für die unteren Extremitäten zur Kompensation von Gelenkinstabilität und Muskelschwäche
▶	Schutzbehandlung durch Betreuer und vorsichtige Lagerung zur Vermeidung von Verletzungen und Verhütung von Kontrakturen
▶	Unterstützung der Mobilität durch manuelle oder motorgetriebene Rollstühle in spezifischer Umgebung
▶	Angepasste Ausrüstung zur Kompensation von Kleinwuchs, Deformität und Schwäche
▶	Anpassung der Umgebung zu Hause, in der Schule und am Arbeitsplatz, um die Unabhängigkeit zu fördern
▶	Instruktion in physischer Fitness und gesunder Lebensführung

(5,15–18,21,22). Die günstigen Effekte scheinen in den ersten zwei bis vier Therapiejahren am ausgeprägtesten zu sein, Informationen über die Langzeitverträglichkeit fehlen.

Ähnliche Befunde liegen auch für andere Bisphosphonate vor, allerdings in geringerer Anzahl von Studien und Fällen. Zoledronat sechs- bis zwölfmonatlich intravenös, Risedronat und Alendronat peroral führen zu einer Erhöhung der Knochendichte, wegen kleinen Fallzahlen kann aber nicht immer eine Reduktion der Frakturhäufigkeit objektiviert werden (17,22–26). Immerhin konnte in einer Vergleichsstudie zwischen Zoledronat und Alendronat eine tiefere klinische Frakturrate unter Zoledronat nachgewiesen werden (27). Da die Kinder noch im Wachstum sind, verbessert sich auch die Wirbelform; es wurde vor allem auch über weniger Knochenschmerzen, eine bessere Mobilität und bessere Muskelkraft berichtet (2,28).

Die Indikation zu einer Bisphosphonattherapie ist bei Kindern und Erwachsenen mit OI bei Vorliegen von Wirbelfrakturen und gehäuftem Auftreten nicht-vertebraler Frakturen (2 oder mehr Frakturen

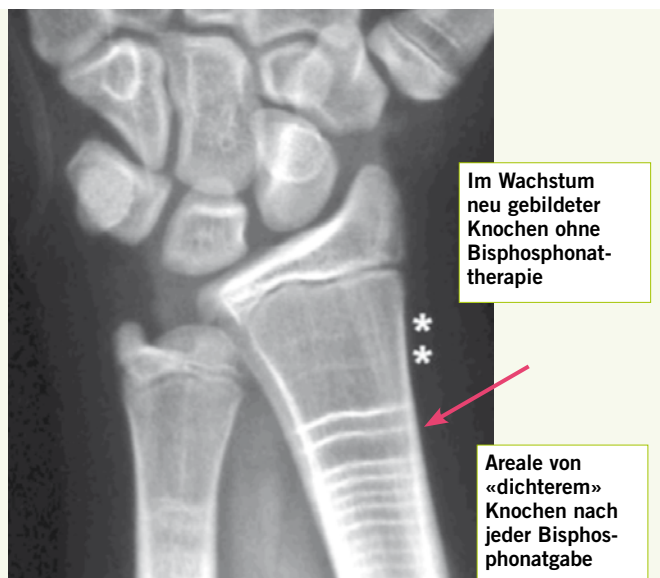


Abb. 1: Röntgenbild des distalen Vorderarms eines 17 Jahre alten Adoleszenten mit OI Typ I, welcher mit Pamidronat vom Alter 8.2–14.6 Jahre erhielt. Nach Absetzen der Bisphosphonat-Therapie weist der neu gebildete Knochen eine niedrigere Dichte auf. Die dünneren Linien (mit * markiert) stellen Harris Linien dar als Folge einer kurzzeitigen Verringerung im Längenwachstum der Knochen bei interkurrenter Erkrankung (32).

pro Jahr) gegeben (Tabelle 4). Bei Erwachsenen kann auch ein stark erhöhtes Frakturrisiko allein eine Indikation darstellen.

Die Therapiedauer ist bei der OI weniger gut definiert als bei anderen Formen der Osteoporose. In der Regel wird eine postmenopausale Osteoporose während 3–5 Jahren mit einem Bisphosphonat behandelt (29). Der Grund, weshalb man nicht unbedingt eine Dauertherapie durchführt, ist, dass die Bisphosphonate, die sich ja an den Knochen binden und dort über viele Jahre verweilen, auch nach Absetzen der Behandlung eine Nachwirkung haben. Ein weiterer Grund, dass man heute allenfalls eine Behandlungspause durchführt und dann den Verlauf beobachtet und erst bei einer Verschlechterung der Situation einen erneuten Behandlungszyklus startet, ist, dass man gesehen hat, dass bei Langzeitbehandlungen so genannte atypische Frakturen (Oberschenkelknochen) auftreten und gleichzeitig auch ein gewisses Risiko für eine Osteonekrose des Kieferknochens besteht. Bei der OI wie auch bei den anderen Formen der Osteoporose muss der behandelnde Arzt zusammen mit dem Betroffenen im Einzelnen entscheiden, wie lange die Behandlung durchgeführt werden soll.

Da die Kinder sich im Wachstum befinden und damit der gesamte Knochenumbau deutlich höher ist als bei Erwachsenen, kann man die Therapiedauer nicht einfach in Analogie zu den Erwachsenen festlegen. In Anbetracht der Tatsache, dass die Knochenstoffwechsellaktivität bei wachsenden Kindern deutlich höher ist als bei Erwachsenen, kommt bei ihnen oft ein kürzeres Dosierungsintervall zur Anwendung. Für die Dosierung bei Kindern stehen in den behandelnden Institutionen spezielle Dosierungsschemata zur Verfügung. Die Bisphosphonate werden in der Regel zyklisch verabreicht. Im Wachstum ist deshalb der nach der Gabe des Bisphosphonats neu gebildete Knochen nicht oder nur wenig durch das Bisphosphonat beeinflusst und dies ist auch im Röntgenbild sichtbar, indem man Verdichtungslinien sieht (Abbildung 1). Es gibt nun Hinweise, dass der neu gebildete Knochen zwischen dem Bisphosphonat-exponierten Knochen etwas weniger widerstandsfähig ist und es damit bei zu langen Intervallen oder nach Absetzen der Bisphosphonatbehandlung in diesem Bereich vermehrt zu Frakturen

kommen könnte (11,30,31). Dies hat dazu geführt, dass man neuerdings bei Kindern keine längere Therapiepause vornimmt, sondern die Behandlung weiterführt, aber bei gutem Ansprechen auf die Behandlung die Dosis des Bisphosphonats reduziert. Es ist zum heutigen Zeitpunkt nicht ganz klar, wie lange man dies so weiterführen soll, es scheint aber Sinn zu machen es weiterzuführen, bis die Epiphysenfugen (Wachstumsfugen) geschlossen sind.

Es gibt nun erste Untersuchungen bei einigen OI-Patienten mit Behandlung durch Denosumab. Die ersten Studien beim OI-Typ 6, bei welchem der RANKL eine Rolle spielt, zeigt, dass dieser Typ auf diese Behandlung anspricht (33–35), allerdings ist die Unterdrückung von Osteoklasten von kürzerer Dauer, als bei Individuen mit Osteoporose (35,36). Im Gegensatz dazu gilt, dass dieser OI-Typ weniger gut auf eine Bisphosphonatbehandlung anspricht als die anderen Typen. Es gibt aber auch neuere Daten, die zeigen, dass das Denosumab auch bei den anderen Typen der OI wirksam scheint (33,37). Es sind aber noch weitere Studien notwendig, um den Einsatz von Denosumab bei der OI zu evaluieren.

In Analogie zur Behandlung der Osteoporose bei Erwachsenen ist eine begleitende Behandlung mit Calcium und Vitamin D immer empfohlen, ohne dass diese Empfehlung durch spezifische Studien belegt wäre.

Das orthopädische Management von Frakturen der unteren und oberen Extremität sowie der Wirbelsäule gehört in die Hände von Spezialisten. Allgemein gilt, dass Frakturen bei Kleinstkindern primär konservativ behandelt werden, sobald Kinder jedoch zu stehen und gehen beginnen, wird die Stabilisierung der tragenden Knochen und im späteren Leben auch der langen Knochen der Arme mittels Marknagelung zu diskutieren sein. Schrauben- und Plattenosteosynthesen gelten als obsolet, da sie zu gehäuften Frakturen im oberen und unteren Randbereich führen können. Alle chirurgischen Massnahmen müssen von Rehabilitation vor und nach Operation sowie medikamentöser Therapie begleitet werden (Tabelle 5).

Dr. med. Hans Kaspar Schulthess

Neuhausstrasse 18, 8044 Zürich

Prof. Dr. med. Christian Meier

Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Metabolismus, Universitätsspital, 4031 Basel und Endonet, Endokrinologische Praxis & Labor, 4055 Basel

Prof. Dr. med. Marius Kraenzlin

Endonet, Endokrinologische Praxis & Labor, 4055 Basel

Interessenskonflikt: Die Autoren haben keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

DOI: 10.23785/ARZT.2018.07.005

Take-Home Message

- ◆ Unter die Diagnose einer Osteogenesis imperfecta wird eine Vielzahl von Manifestationen verschiedener genetischer Veränderungen subsummiert, welche mit einer Störung der Qualität und Quantität von Komponenten des Knochen- und Bindegewebes einhergehen
- ◆ Klinisch sind die Neigung zu spontanen Frakturen und Deformierungen am eindrücklichsten, Veränderungen der Weichteile können aber zu erheblichen und vitalen Störungen verschiedenster Organsysteme führen
- ◆ Die Diagnose wird durch eine Kombination von anamnestischen Angaben auch bezüglich Familiengeschichte, klinischen und radiologischen Befunden und genetischen Abklärungen gestellt
- ◆ Die umfassende Betreuung von OI-Patienten ist komplex und gehört wegen der relativen Seltenheit in die Hände von interdisziplinären Gruppen mit spezifischer Erfahrung

Literatur:

- 1 Bonafe L, Giunta C, Hasler CC, Janner M, Kraenzlin ME, Link B et al. Osteogenesis imperfecta: Klinik, Diagnose und Management vom Kindes- bis Erwachsenenalter. *Schweiz Med Forum* 2013; 13(46):925-931.
- 2 Marini JC, Forlino A, Bachinger HP, Bishop NJ, Byers PH, Paepe A et al. Osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3:17052.
- 3 Martin E, Shapiro JR. Osteogenesis imperfecta: epidemiology and pathophysiology. *Curr Osteoporos Rep* 2007; 5(3):91-97.
- 4 Forlino A, Marini JC. Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 2016; 387(10028):1657-1671.
- 5 Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 2004; 363(9418):1377-1385.
- 6 Bonafe L, Cormier-Daire V, Hall C, Lachman R, Mortier G, Mundlos S et al. Nomenclature and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. *Am J Med Genet A* 2015; 167A(12):2869-2892.
- 7 Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1979;(16):-101.
- 8 Bregou BA, Aubry-Rozier B, Bonafe L, Laurent-Applegate L, Pioletti DP, Zambelli PY. Osteogenesis imperfecta: from diagnosis and multidisciplinary treatment to future perspectives. *Swiss Med Wkly* 2016; 146:w14322.
- 9 van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet A* 2014; 164A(6):1470-1481.
- 10 Rohrbach M, Giunta C. Recessive osteogenesis imperfecta: clinical, radiological, and molecular findings. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2012; 160C(3):175-189.
- 11 Cundy T. Recent advances in osteogenesis imperfecta. *Calcif Tissue Int* 2012; 90(6):439-449.
- 12 van Dijk FS, Byers PH, Dalgleish R, Malfait F, Maugeri A, Rohrbach M et al. EMQN best practice guidelines for the laboratory diagnosis of osteogenesis imperfecta. *Eur J Hum Genet* 2012; 20(1):11-19.
- 13 van Dijk FS, Dalgleish R, Malfait F, Maugeri A, Rusinska A, Semler O et al. Clinical utility gene card for: osteogenesis imperfecta. *Eur J Hum Genet* 2013; 21(6).
- 14 Marr C, Seasman A, Bishop N. Managing the patient with osteogenesis imperfecta: a multidisciplinary approach. *J Multidiscip Healthc* 2017; 10:145-155.
- 15 Rauch F, Travers R, Plotkin H, and Glorieux FH. The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest* 2003; 110:1293-1299.
- 16 Phillipi CA, Remington T, Steiner RD. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(4):CD005088.
- 17 Palomo T, Fassier F, Ouellet J, Sato A, Montpetit K, Glorieux FH et al. Intravenous Bisphosphonate Therapy of Young Children With Osteogenesis Imperfecta: Skeletal Findings During Follow Up Throughout the Growing Years. *J Bone Miner Res* 2015; 30(12):2150-2157.
- 18 Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, Basel D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 10:CD005088.
- 19 Gatti D, Antoniazzi F, Prizzi R, Braga V, Rossini M, Tato L et al. Intravenous neridronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomized controlled study. *J Bone Miner Res* 2005; 20(5):758-763.
- 20 Shi CG, Zhang Y, Yuan W. Efficacy of Bisphosphonates on Bone Mineral Density and Fracture Rate in Patients With Osteogenesis Imperfecta: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Ther* 2016; 23(3):e894-e904.
- 21 Rijkers EB, Bongers BC, Vlemmix MJ, Boot AM, van Dijk AT, Sakkers RJ et al. Efficacy and Safety of Bisphosphonate Therapy in Children with Osteogenesis Imperfecta: A Systematic Review. *Horm Res Paediatr* 2015; 84(1):26-42.
- 22 Lindahl K, Kindmark A, Rubin CJ, Malmgren B, Grigelioniene G, Soderhall S et al. Decreased fracture rate, pharmacogenetics and BMD response in 79 Swedish children with osteogenesis imperfecta types I, III and IV treated with Pamidronate. *Bone* 2016; 87:11-18.
- 23 Anam EA, Rauch F, Glorieux FH, Fassier F, Hamdy R. Osteotomy Healing in Children With Osteogenesis Imperfecta Receiving Bisphosphonate Treatment. *J Bone Miner Res* 2015; 30(8):1362-1368.
- 24 Bishop N, Adami S, Ahmed SF, Anton J, Arundel P, Burren CP et al. Risedronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013; 382(9902):1424-1432.
- 25 Kumar C, Panigrahi I, Somasekhara AA, Meena BL, Khandelwal N. Zoledronate for Osteogenesis imperfecta: evaluation of safety profile in children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016; 29(8):947-952.
- 26 Idolazzi L, Fassio A, Viapiana O, Rossini M, Adami G, Bertoldo F et al. Treatment with neridronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: Data from open-label, not controlled, three-year Italian study. *Bone* 2017; 103:144-149.
- 27 Lv F, Liu Y, Xu X, Song Y, Li L, Jiang Y et al. ZOLEDRONIC ACID VERSUS ALENDRONATE IN THE TREATMENT OF CHILDREN WITH OSTEOGENESIS IMPERFECTA: A 2-YEAR CLINICAL STUDY. *Endocr Pract* 2018; 24(2):179-188.
- 28 Rauch F, Plotkin H, Travers R, Zeitlin L, and Glorieux FH. Osteogenesis Imperfecta Types 1, 3 and 4: Effect of Pamidronate Therapy on Bone and Mineral Metabolism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003; 88:986-992.
- 29 Meier C, Uebelhart B, Aubry-Rozier B, Birkhauser M, Bischoff-Ferrari HA, Frey D et al. Osteoporosis drug treatment: duration and management after discontinuation. A position statement from the SVO/ASCO. *Swiss Med Wkly* 2017; 147:w14484.
- 30 Biggin A, Zheng L, Briody JN, Coorey CP, Munns CF. The long-term effects of switching from active intravenous bisphosphonate treatment to low-dose maintenance therapy in children with osteogenesis imperfecta. *Horm Res Paediatr* 2015; 83(3):183-189.
- 31 Biggin A, Briody JN, Ormshaw E, Wong KK, Bennetts BH, Munns CF. Fracture during intravenous bisphosphonate treatment in a child with osteogenesis imperfecta: an argument for a more frequent, low-dose treatment regimen. *Horm Res Paediatr* 2014; 81(3):204-210.
- 32 Rauch F, Munns C, Land C, Glorieux FH. Pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: effect of treatment discontinuation. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(4):1268-1274.
- 33 Hoyer-Kuhn H, Franklin J, Allo G, Kron M, Netzer C, Eysel P et al. Safety and efficacy of denosumab in children with osteogenesis imperfecta - a first prospective trial. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2016; 16(1):24-32.
- 34 Hoyer-Kuhn H, Semler O, Schoenau E. Effect of denosumab on the growing skeleton in osteogenesis imperfecta. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(11):3954-3955.
- 35 Li G, Jin Y, Levine MAH, Hoyer-Kuhn H, Ward L, Adachi JD. Systematic review of the effect of denosumab on children with osteogenesis imperfecta showed inconsistent findings. *Acta Paediatr* 2018; 107(3):534-537.
- 36 Ward L, Bardai G, Moffatt P, Al-Jallad H, Trejo P, Glorieux FH et al. Osteogenesis Imperfecta Type VI in Individuals from Northern Canada. *Calcif Tissue Int* 2016; 98(6):566-572.
- 37 Hoyer-Kuhn H, Stark C, Franklin J, Schoenau E, Semler O. Correlation of Bone Mineral Density on Quality of Life in Patients with Osteogenesis Imperfecta during Treatment with Denosumab. *Pediatr Endocrinol Rev* 2017; 15(Suppl 1):123-129.
- 38 Mrosk J, Bhavani GS, Shah H, Hecht J, Krüger U et al. Diagnostic strategies and genotype-phenotype correlation in a large Indian cohort of osteogenesis imperfecta. *Bone*. 2018 May;110:368-377.
- 39 Palomo T, Vilaça T, Lazaretti-Castro M. Osteogenesis imperfecta: diagnosis and treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017 Dec;24:381-388.
- 40 Holick MF, Hossein-Nezhad A, Tabatabaei F. Multiple fractures in infants who have Ehlers-Danlos/hypermobility syndrome and or vitamin D deficiency: A case series of 72 infants whose parents were accused of child abuse and neglect. *Der-matoendocrinol*. 2017 Feb 16;9:e1279768.
- 41 Lindert U et al. Urinary pyridinoline cross-links as biomarkers of osteogenesis imperfecta. *Orphanet J Rare Dis*. 2015; 10: 104.