

WRODZONA ŁAMLIWOŚĆ KOŚCI TYPU I – PROBLEMY KLINICZNE I TERAPEUTYCZNE

OSTEOGENESIS IMPERFECTA TYPE I – CLINICAL AND THERAPEUTIC PROBLEMS

Ida Wawrentowicz, Maciej Kaczmarski, Bożena Nowowiejska,
Elżbieta Maciorkowska, Anna Gajko-Galicka

III Klinika Chorób Dzieci AM w Białymstoku
Zakład Chemii Medycznej AM w Białymstoku

Streszczenie: Przedstawiono opis przypadku dziecka z wrodzoną łamliwością kości (osteogenesis imperfecta) typu I o nietypowym przebiegu klinicznym dla tej postaci defektu kolagenu. U dziecka, uważanego uprzednio za zdrowe, po serii 3 złamań kości goleni nastąpiło znaczne pogorszenie sprawności ruchowej (niemożność pionizacji i samodzielnego chodu), pomimo prowadzonego leczenia usprawniającego. Progresa objawów, która obserwowana była między 11. a 13. rokiem życia, w tym nasilające się zaniki mięśniowe oraz bóle kostne nietypowe dla łagodnej postaci wrodzonej łamliwości kości typu I, stwarzały potrzebę różnicowania z inną postacią choroby – typu IV według klasycznej klasyfikacji Sillence'a. W tym celu poszerzono diagnostykę o ocenę biosyntezy prokolagenu w hodowli fibroblastów skóry metodą analizy elektroforetycznej. W badaniu nie wykazano obecności zmutowanego prokolagenu, co mogłoby stwarzać potrzebę weryfikacji rozpoznania. Stwierdzono natomiast znaczne obniżenie prokolagenu typu I oraz nietypowe dla wrodzonej łamliwości kości typu I proporcje prokolagenu typu I i typu III. W opracowaniu uwzględniono także wstępną ocenę leczenia dziecka preparatem antyresorpcyjnym z grupy bisfosfoniaków – alendronianem.

Słowa kluczowe: wrodzona łamliwość kości, dzieci, fibroblasty, kolagen typu I, kolagen typu III, bifosfoniak, alendronian

Abstract: The study presents a case history of a child with diagnosed osteogenesis imperfecta type I characterised by atypical - for this form of genetically conditioned collagen defect - clinical course. The child, with past history unremarkable, after 3 cases of tibial bone fracture, experienced significant worsening of locomotor activity (inability to self-dependent walking) regardless of applied therapy. Progression of symptoms was observed in the age of 11 to 13 years including intensified muscular atrophy as well as osteodynia atypical for mild form of osteogenesis imperfecta type I. Therefore it was necessary to differentiate it from other form of the disease – type IV according to Sillence's classification. With the aim of attaining this, diagnostic was extended by evaluation of procollagen biosynthesis applying electrophoretic analysis of skin fibroblasts culture procollagen. The examination did not reveal mutant procollagen which could make it necessary to verify the diagnosis. However, we found remarkable decrease in procollagen type I, as well as proportions of procollagen type I and III, atypical for osteogenesis imperfecta type I. The study also considers preliminary evaluation of treatment in children with antiresorptive preparation from biphosphonates group – alendronate.

Key words: osteogenesis imperfecta, children, fibroblasts, collagen type I, collagen type III, biphosphonates, alendronate

Wstęp

Wrodzona łamliwość kości (osteogenesis imperfecta, OI) stanowi heterogenną grupę uwarunkowanych genetycznie zaburzeń syntezy strukturalnej lub ilościowej kolagenu typu I – głównego białka zewnątrzkomórkowego tworzącego zrąb łącznotkankowy kości, skóry, ścięgien. Przyczyną nieprawidłowości strukturalnych łańcucha kolagenu typu I są mutacje w genach COL1A1 i COL1A2 kodujących łańcuchy alfa1 i alfa2 kolagenu

(OI typ II, III, IV) lub brak ekspresji zmutowanych alleli dających w efekcie zmniejszoną ilość kolagenu o prawidłowej budowie (OI typ I) (1-3). Charakterystykę poszczególnych postaci klinicznych choroby w oparciu o klasyczną klasyfikację Sillence'a przedstawiono w tabeli 1.

Leczenie OI dotychczas oparte było na ortopedycznym zaopatrzeniu złamań, korekcji deformacji szkieletu oraz rehabilitacji. Istotną zmianę wniosło zastosowanie leków antyresorpcyjnych z grupy bisfosfoniaków. Wskazaniem do podję-

Tabela 1. Charakterystyka postaci klinicznej wrodzonej łamliwości kości (OI) w oparciu o klasyczną klasyfikację Sillence'a (1, 3).

<p>OI typu I</p> <ul style="list-style-type: none"> - najczęściej występująca - postać klinicznie łagodna, niewielka ilość złamań - niebieska twardówka - niedosłuch przewodzeniowy u młodocianych lub w wieku dojrzałym - późne wystąpienie pierwszych złamań, u kilku procent możliwe złamanie przy urodzeniu - wiotkość więzadeł - zniekształcenia kostne niezależne od złamań (wykrzywianie kończyn dolnych, koślawość kolan, szpotawość śródstopia, kyfoskolioza u dorosłych) - rzadko zaawansowana osteoporoza - niedobór wzrostu - spontaniczna poprawa w okresie dojrzewania 	Dziedziczona w sposób autosomalny dominujący
<p>OI typu Ib</p> <ul style="list-style-type: none"> - w połączeniu z <i>dentinogenesis imperfecta</i> 	
<p>OI typu II</p> <ul style="list-style-type: none"> - zgon w okresie płodowym lub krótko po urodzeniu, rozpoznawana w oparciu o charakterystyczne zmiany w badaniu radiologicznym 	Dziedziczona w sposób autosomalny recesywny lub nowa mutacja autosomalna dominująca
<p>OI typu III</p> <ul style="list-style-type: none"> - bardzo częste złamania, pojawiają się zawsze w pierwszym roku życia - postępująca osteopenia, pogłębiające się deformacje kości - niebieskie twardówki z tendencją do jaśnienia - nie stwierdza się zaburzeń słuchu - znaczny niedobór wzrostu 	Dziedziczona w sposób autosomalny recesywny
<p>OI typu IV</p> <ul style="list-style-type: none"> - znaczna indywidualna zmienność przebiegu choroby dotycząca częstości złamań, wieku wystąpienia pierwszych objawów, nasilenia deformacji kostnych niezależnych od złamań - twardówka normalna lub niebieska przy urodzeniu z tendencją do jaśnienia - rzadko niedosłuch przewodzeniowy - niskorosłość u większości chorych 	Dziedziczona w sposób autosomalny dominujący ze zmienną penetracją genu
<p>OI typu IVb</p> <ul style="list-style-type: none"> - w połączeniu z <i>dentinogenesis imperfecta</i> 	

cia leczenia preparatami z tej grupy jest niska gęstość mineralna kości (BMD), wtórna do genetycznie uwarunkowanego defektu kolagenu. W dotychczas podjętych próbach leczenia bisfosfonianami z zastosowaniem preparatów do podawania parenteralnego (pamidronian) oraz doustnych (pamidronian, alendronian) stwierdzano poprawę parametrów BMD, ustępowanie dolegliwości bólowych, zmniejszenie ryzyka złamań, a w konsekwencji poprawę stanu klinicznego w zakresie sprawności ruchowej. Jak dotąd nie obserwowano poważnych skutków ubocznych związanych z leczeniem preparatami z grupy bisfosfonianów, natomiast brak jest danych odnośnie odległych skutków stosowania tych leków u chorych w wieku rozwojowym (4-10).

Cel pracy

Celem tej pracy jest opis przypadku wrodzonej łamliwości kości typu I rozpoznanej u 13-letniej dziewczynki oraz wstępna ocena leczenia doustnym preparatem z grupy bisfosfonianów – alendronianem.

Opis przypadku

Dziewczynka A.D. (8915/2001) w wieku 13 lat skierowa-

na do III Kliniki Chorób Dzieci ze szpitala terenowego z rozpoznaniem „dysfunkcji kończyn dolnych”. Powodem skierowania do szpitala klinicznego było niepowodzenie leczenia usprawniającego po trzecim złamaniu kości goleni. Dziewczynka nie odzyskiwała zdolności samodzielnego chodzenia pomimo rehabilitacji prowadzonej w warunkach szpitalnych.

Z wywiadu ustalono 3-krotne złamania nasad dalszych kości goleni obustronnie w latach 1999-2001. Do momentu wystąpienia serii złamań, będących przyczyną przedłużającej się hospitalizacji, dziewczynka – poza appendectomią w 2. roku życia – nie chorowała. Przy przyjęciu stan ogólny dziecka był dobry. Dziewczynka nie pionizowała się samodzielnie, poruszała się na wózku inwalidzkim. W badaniu fizykalnym z istotnych odchyień od stanu prawidłowego stwierdzano niedobór masy ciała i wzrostu, niebieskie zabarwienie twardówek, zaniki mięśni kończyn dolnych, nieprawidłowe zarysy stawów skokowych, niewielki obrzęk i ból stawów kolanowych.

Wykonane badania dodatkowe wykazały podwyższone OB, poziom całkowitej fosfatazy zasadowej w surowicy krwi w granicach 355-411 (IU/l); stężenie elektrolitów w surowicy krwi, metabolitów witaminy D3 oraz parathormonu pozostawało w granicach normy wiekowej. Zdjęcie rtg nadgarstka/dłoni wykonane w celu oceny wieku kostnego odpowiadało wiekowi kalendarzowemu ok. 13 lat i 6 miesięcy. W badaniu densytometrycznym wykonanym metodą DEXA (aparatus DPX-L LUNAR), w pomiarach gęstości mineralnej odcinka lędźwiowego kręgosłupa i całego kości, stwierdzono znacznie obniżone wartości, w zakresie L2-L4 – (-4,9) SD w odniesieniu do normy wiekowej (Z-score). Ponadto stwierdzano znaczną wyraźną dysproporcję pod względem minerału kostnego pomiędzy różnymi częściami szkieletu, z bardzo niską zawartością BMC w zakresie kończyn dolnych – legs BMC -0,481 g/cm² przy total BMC – 0,739 g/cm² (11).

Kilkakrotne złamania, niebieskie zabarwienie twardówek, niedobór wzrostu, a także dane z wywiadu rodzinnego, zgodnie z którymi wśród krewnych chorej występowały liczne przypadki złamań oraz niskorosłość, nasunęły podejrzenie genetycznie uwarunkowanego defektu syntezy kolagenu – wrodzonej łamliwości kości typu I. W uzupełnieniu przeprowadzono badanie laryngologiczne, w którym stwierdzono niedosłuch przewodzeniowy mogący sugerować *osteogenesis imperfecta* przy braku wyraźnych odchyień w badaniu przedmiotowym (Klinika Otolaryngologii Dziecięcej AMB), a także konsultację genetyczną, która potwierdziła autosomalnie dominujący sposób dziedziczenia skłonności do złamań z rozpoznaniem *osteogenesis imperfecta* typ I (Zakład Genetyki Klinicznej AMB – Poradnia Genetyczna DSK).

Pomimo obecności wszystkich cech klinicznych OI typu I, które dawały podstawy postawienia takiego rozpoznania, w diagnostyce różnicowej należało uwzględnić możliwość dodatkowego obciążenia genetycznego – ciężki przebieg kliniczny, a także progresja objawów, która miała miejsce między 11 a 13 rokiem życia u dziecka uważanego wcześniej za zdrowe mogłyby raczej przemawiać za OI typu IV, a nie OI typu I (z definicji postaci łagodnej). Ocena mineralizacji kości w badaniu densytometrycznym która nie znajduje jak dotąd bezpośredniego zastosowania w diagnostyce różnicowej, może być istotnym jej uzupełnieniem. W przypadku pozostającej pod naszą opieką pacjentki stwierdzony w badaniu densytometrycznym znaczny ubytek masy kostnej (-4,9 SD) oraz dysproporcja pomiędzy poziomem mineralizacji różnych części szkieletu, ze szczególnie niską zawartością minerałów kostnych w zakresie kończyn dolnych, są w pojedynczych opracowaniach uznawane za występujące tylko w najcięższych postaciach OI – typu III i IV (12).

W celu poszerzenia diagnostyki podjęto próbę oceny biosyntezy kolagenu w hodowli komórkowej fibroblastów. Badanie to umożliwia przedstawienie w obrazie elektrofore-

tycznym prokolagenu syntetyzowanego przez fibroblasty skóry osoby badanej. Charakterystyka elektroforetyczna obejmuje ocenę ilościową poszczególnych typów prokolagenu oraz migrację łańcuchów – opóźniona lub przyspieszona migracja pozwala wyodrębnić łańcuchy zmutowane. Uzyskane obrazy porównuje się z próbami kontrolnymi uzyskanymi z bioptatów skóry osób zdrowych.

Badanie biochemiczne syntezy kolagenu zostało wykonane u chorej dziewczynki oraz jej ojca. Ojciec dziecka został włączony do badań ze względu na to, iż cechy fonotypowe - niskorosłość – 149 cm, deformacja sylwetki z proporcjonalnym skróceniem kończyn dolnych, sugerującym obecność zmian określanych w klasyfikacji jako „deformacje kostne niezależne od złamań” – pozwalały podejrzewać, że on także jest obciążony defektem syntezy kolagenu. Wobec autosomalnie dominującego sposobu dziedziczenia wady dawało to możliwość poszerzenia materiału porównawczego.

Analiza obrazu elektroforetycznego prokolagenu syntetyzowanego przez fibroblasty chorej nie wykazała obecności prokolagenu o nieprawidłowej budowie. Stwierdzono jednak, że wynik nie jest charakterystyczny dla łagodnej postaci choroby typu I. W chorobie typu I z powodu znacznej (o połowę) redukcji ilości prokolagenu typu I, wzrostowi ulega stosunek ilościowy prokolagenu typu III do I, i taki obraz elektroforetyczny potwierdzał diagnozę łagodnej formy OI typu I u ojca dziewczynki. Bardziej drastyczne zmiany ilościowe prokolagenu obserwowane w obrazie elektroforetycznym u chorego dziecka mogą wskazywać na (obok zredukowanego poziomu kolagenu typu I) również obniżoną biosyntezę kolagenu typu III, co nie jest charakterystyczne dla OI. Struktura i ilość kolagenu typu III jest zazwyczaj prawidłowa u chorych z OI.

W celu potwierdzenia diagnozy u chorej, planowane są badania molekularne genu COL1A1 kodującego łańcuch alpha 1 kolagenu typu I (13). Badanie wykonano w Zakładzie Chemii Medycznej AMB.

Po uwzględnieniu rozpoznania podstawowego (genetycznie uwarunkowanego defektu kolagenu typu I), znacznego obniżenia wskaźników gęstości mineralnej kośćca w badaniu densytometrycznym (równoznacznego ze zwiększonym ryzykiem kolejnych złamań), stanu klinicznego (pacjentka nie chodząca, zaniki mięśniowe kończyn dolnych) oraz niepowodzenia dotychczas prowadzonego postępowania usprawniającego, do leczenia włączono - za zgodą opiekunów chorego dziecka - preparat z grupy bisfosfoniaków – alendronian w dawce dziennej 10 mg, zgodnie z zaleceniami producenta. Stosowano stałą suplementację preparatami wapnia (1000 mg/dobę) oraz witaminy D3 (400-500j.m./dobę). W trakcie obserwacji prowadzona była rehabilitacja ruchowa stosowna do aktualnego stanu klinicznego, prowadzona w Zakładzie Rehabilitacji SP DSK oraz ambulatoryjnie, zgodnie z wcześniej wdrożonym programem.

W trakcie prowadzonej obserwacji leczenie alendronianem zostało przerwane na okres 4 miesiące ze względu na wieloodłamowe złamanie kości udowej – zaopatrzenie ortopedyczne złamanie uniemożliwiało pionizowanie dziecka, które jest wymagane w czasie codziennego podawania leku. Proces gojenia złamania przebiegał prawidłowo, leczenie ponownie wdrożono zgodnie z opisanym wyżej schematem, gdy pozwalała na to stan kliniczny pacjentki.

Obserwowano stopniową poprawę stanu klinicznego dziecka w zakresie aktywności ruchowej (samodzielny chód), ustępowanie dolegliwości bólowych kończyn dolnych.

Bóle brzucha zgłaszane przez pacjentkę w okresie obserwacji, które mogą być związane z zastosowaniem doustnego preparatu z grupy bisfosfoniaków, diagnozowano i leczono zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami (badania gastroskopowe, diagnostyka w kierunku zakażenia *H. pylori*, leki zmniejszające wydzielanie soku żołądkowego, zobojętniające oraz poprawiające motorykę przewodu pokarmowego).

Tabela 2. Zestawienie wybranych parametrów rozwoju fizycznego, wskaźników gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz gęstości mineralnej kośćca u dziecka przed rozpoczęciem leczenia oraz po 10 i 16 miesiącach przyjmowania leku - alendronian w dawce dziennej 10 mg.

Badana cecha	Przed rozpoczęciem leczenia	Po 10 miesiącach leczenia	Po 16 miesiącach leczenia
Wiek	13 lat 2 mies.	14 lat 5 mies.	15 lat
Masa ciała (kg)	36	45	45
Wzrost (cm)	148	154,5	150,5
Ca (mmol/l)	2,54	2,6	2,35
Ca++ (mmol/l)	1,29	1,32	1,25
P (mg/dl)	4,4	5,5; 4,36	4,34
25(OH)D3 (pg/ml)	18,9		
1,25(OH)D3 (ng/ml)	55,8		
PTH (pg/ml)	23,4		15,4
ALP (IU/l)		411; 534	299 179
BMD (g/cm ²)	0,515	0,704	0,760
BMD zmiana (%)		36,7	47,6
BMD SD Z-score	-4,97	-3,62	-3,78
BMD zmiana (SD %)	-	18,9	24,5

Szczegółowe dane odnośnie parametrów rozwoju fizycznego, gęstości mineralnej kośćca w badaniach kontrolnych oraz wybranych parametrów biochemicznych przedstawiono w tabeli 2.

Omówienie

Typ I wrodzonej łamliwości kości jest najczęściej występującą postacią choroby. Genetycznie uwarunkowany defekt kolagenu jest defektem ilościowym, struktura molekularna kolagenu jest prawidłowa. Według klasyfikacji Silenc'e'a jest to łagodna postać choroby, w której nie obserwuje się dużej ilości złamań, znacznych deformacji kośćca i trwałego upośledzenia aktywności ruchowej. Nietypowy dla OI typu I przebieg choroby u pozostającej pod naszą obserwacją pacjentki był powodem poszerzenia diagnostyki o ocenę biosyntezy prokolagenu w hodowli komórkowej fibroblastów. W wykonanym badaniu nie stwierdzono obecności prokolagenu o nieprawidłowej budowie. Potwierdza to, iż defekt genetyczny dotyczy ilościowego upośledzenia syntezy kolagenu. Nietypowa dla OI typu I struktura i ilość prokolagenu typu III opisana w obrazie elektroforetycznym prokolagenu chorego dziecka nie pozwala w sposób wyczerpujący wyjaśnić patogeny zmian w opisanym przypadku i wymaga dalszego opracowywania. Planowane jest poszerzenie diagnostyki, co być może w przyszłości wniesie istotne dane na temat mechanizmów regulujących procesy syntezy kolagenu o prawidłowej budowie.

Kolagen jest głównym białkiem tworzącym zrąb łącznotkankowy kości, ilościowe lub jakościowe zaburzenie jego syntezy ma wpływ na proces mineralizacji kości i może się przejawiać różnego stopnia obniżeniem gęstości mineralnej kośćca. Jednym z najważniejszych badań, które pozwala obiektywnie ocenić mineralizację kości, niezależnie od patogeny obserwowanych zmian, jest badanie densytometryczne. Posiada cenną wartość prognostyczną - obniżone parametry mineralizacji kości stwierdzane w ocenie densytometrycznej są równoznaczne ze stwierdzeniem jednego z istotnych czynników zwiększonego ryzyka złamań.

W przypadku dziecka opisanego powyżej skrajnie niskie wartości parametrów gęstości mineralnej kośćca (-4,9 SD Z-score) miały zasadnicze znaczenie dla ustalenia zasad podjętego leczenia farmakologicznego oraz metod usprawniania leczniczego.

Zaburzenia mineralizacji kośćca w wieku rozwojowym nie są rozpoznawane często i w większości przypadków są wtórne do schorzeń endokrynologicznych, hematologicznych, reumatologicznych, czy zaburzeń odżywiania, mogą być konsekwencją sterydoterapii albo współistnieją z genetycznie uwarunkowanymi chorobami (wrodzona łamliwość kości, choroba Gauchera, zespół McCune-Albright) (14). Zapewnienie właściwej dla wieku podaży wapnia oraz witaminy D3, postępowanie stosowane do rozpoznawanego schorzenia podstawowego i kontrola sterydoterapii może prowadzić do poprawy stanu kośćca. W defektach genetycznych nadzieję na skuteczne leczenie w przyszłości stwarza perspektywa terapii genowej. W fazie eksperymentalnej znajdują się badania nad przeszczepem komórek mezenchymalnych pochodzących ze szpiku kostnego, które miałyby podjąć syntezę prawidłowego kolagenu u chorych dotkniętych genetycznie uwarunkowanym defektem kolagenu (15). Jednakże aktualnie, przy braku możliwości skutecznego postępowania przyczynowego, a także wobec konieczności stosowania w wielu schorzeniach przewlekłej sterydoterapii, możliwość leczenia dają leki antyresorpcyjne, w tym bisfosfoniany.

Z dostępnych w piśmiennictwie opisów leczenia z zastosowaniem bisfosfonianów w grupie pacjentów w wieku rozwojowym najwięcej danych dotyczy chorych z rozpoznaną wrodzoną łamliwością kości (4,5,7,9,10). O korzystnym wpływie na stan kliniczny donoszą też autorzy podejmujący leczenie u pacjentów z osteoporozą idiopatyczną oraz u osób z chorobami reumatycznymi przewlekłe leczonych glikokortykoidami (5, 6).

Brakuje dotąd ścisłych kryteriów, które umożliwiłyby precyzyjne wyszczególnienie wskazań do podjęcia leczenia lekami antyresorpcyjnymi u dzieci, brak jest też danych, które pozwalałyby na wyznaczenie progu terapeutycznego w oparciu o ocenę gęstości mineralnej ko-

ści w badaniu densytometrycznym, czy też zaawansowanie zmian osteoporotycznych kości w ocenie radiologicznej. W przypadkach chorób kości decyzję o podjęciu leczenia lekami antyresorpcyjnymi w wieku rozwojowym podejmuje się indywidualnie, biorąc pod uwagę stan kliniczny i możliwe dalsze powikłania prowadzące do trwałego kalectwa.

Wnioski

1. Wrodzona łamliwość kości jako choroba heterogenna może wykazywać znaczną indywidualną zmienność przebiegu klinicznego – w przypadkach nietypowych ocena biosyntezy kolagenu w hodowli komórkowej fibroblastów może wnieść istotne informacje umożliwiające weryfikację rozpoznania, ocenę rokowania oraz ryzyka powtórzenia wady.

2. Leczenie wrodzonej łamliwości kości z zastosowaniem doustnego preparatu z grupy bisfosfonianów (alendronian), wydaje się mieć pozytywny wpływ na naturalny przebieg choroby (poprawa parametrów gęstości mineralnej kośćca, złagodzenie dolegliwości bólowych, poprawa w zakresie aktywności ruchowej). W krótkim okresie obserwacji nie stwierdzono istotnych obciążeń, które mogłyby być łączone z prowadzonym leczeniem.

3. Leczenie bisfosfonianami z zastosowaniem preparatu doustnego, które zgodnie z zaleceniami producenta wymaga pionizacji ciała pacjenta w czasie codziennego podawania leku, może być niekorzystne w razie nagłego pogorszenia stanu klinicznego w zakresie aktywności ruchowej (np. unieruchomienie na skutek złamania) – sytuacja taka uniemożliwia kontynuowanie leczenia. W przypadkach o ciężkim przebiegu u chorych z zaawansowanymi deformacjami kośćca, bardziej racjonalne wydaje się być leczenie z zastosowaniem preparatów dożylnych.

PIŚMIENNICTWO:

- Sillence D. O., Rimoin D. L. Classification of osteogenesis imperfecta. *Lancet* 1978, 13, 1041-1042.
- Rossert J. W., Garret L. A. Regulation of type I collagen synthesis. *Kidney Int. Suppl.* 1995, 49, 34-38.
- Sillence D. O. Zaburzenia mineralizacji (gęstości) lub modelowania tkanki kostnej i łącznej. Osteoporozy wrodzone. W: Podręcznik pediatrii Nelson, red. R. E. Behrman Warszawa, PWN 1996, 1972-1973.
- Glorieux F. H., Bishop N. J., Plotkin H., Chabot G., Lanoue G., Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N. Eng. J. Med.* 1998, 339 (14), 947-952.
- Brumsen C., Hamdy N. A. T., Papapoulos S. E. Long-Term effects of bisphosphonates on the growing skeleton. *Medicine* 1997, 76 (4), 266-283.
- Bianchi M. L., Cimaz R., Bardare M., Zulian F., Lepore L., Boncompagni A., Galbiati E., Corona F., Luisetto G., Giuntini, Picco P., Brandi M. L., Falcini F. Efficacy and safety of alendronate for the treatment of osteoporosis in diffuse connective tissue diseases in children: a prospective multicenter study. *Arthritis Reum.* 2000, 43 (9), 1960-1966.
- Jelonek E., Olszaniecka M., Marowska J., Kobylińska M., Lebedowski M., Lorenc R. S. Wstępna ocena pamidronianu u dzieci ze skrajnymi deformacjami kostnymi w przebiegu wrodzonej łamliwości kości. *Nowa Klin.* 2000, 7 (7), 737-740.
- Devogelaer J. P. Treatment of bone diseases with bisfosfonates, excluding osteoporosis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2000, 12 (4), 331-335.
- Marowska J., Jelonek E., Kobylińska M., Olszaniecka M., Lebedowski M., Lorenc R. S. Serum CrossLaps (sCTX), pirydynolina (PYR) i deoksypirydynolina (DPYR) w monitorowaniu dynamiki zmian resorpcji kości u dzieci z osteogenesis imperfecta (OI) leczonych pamidronianem. *Terapia* 1999, 10, 44-47.
- Plotkin H., Rauch F., Bishop N. J., Montpent K., Ruck-Gibis J., Travers R., Glorieux F. Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under 3 years of age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000, 85, 1846-1850.
- Konstantynowicz J., Piotrowska-Jastrzębska J., Kaczmarski M. Rozkład centylowy jako metoda skringowa w densytometrycznych pomiarach całkowitej masy kostnej u dzieci i młodzieży. *Graficzne układy odniesienia. Nowa Ped.* 1999, 14, 53-58.

12. Olszaniecka M., Lebedowski M., Matusik H., Rowińska E., Wieczorek E., Lorenc R. Ocena gęstości mineralnej kości w wybranych regionach szkieletu z wrodzoną łamliwością kości i krzywicą hipofosfemiczną. *Pol. Tyg. Lek.* 1995, 50 (44-47), 32-34.
13. Nuytinck L., Sayli B. S., Karen W., De Paepe A. Prenatal diagnosis of osteogenesis imperfecta type I by COL1A1 null-allele testing. *Prenat. Diagn.* 1999, 19 (9), 873-875.
14. Kone Paut I., Gennari J. M., Retornaz K., Jouve J. L., Bollini G. Les biphosphonates chez l'enfant: present et avenir. *Arch. Pediatr.* 2002, 8, 836-842.
15. Horwitz E. M., Prockop D. W., Fitzpatrick L. A., Koo W. K., Gordon P. L., Neel M., Sussman M., Orchard P., Marx J. S., Pyerit R. E., Brenner M. K. Transplantability and therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal cells in children with osteogenesis imperfecta. *Nat. Med.* 1999, 5, 309-313.

Adres do korespondencji:

Dr Ida Wawrentowicz
III Klinika Chorób Dzieci AM
ul. Waszyngtona 17
15-274 Białystok
tel. (85) 745 07 10
fax: (85) 742 38 41
e-mail: Ida.Wawrentowicz@mp.pl

