

PAWEŁ ABRAMOWICZ¹, ADAM ARTEMIUK², JERZY KONSTANTYNOWICZ¹

¹Klinika Pediatrii i Zaburzeń Rozwoju Dzieci i Młodzieży, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Uniwersytecki Dziecięcy Szpital Kliniczny im. Ludwika Zamenhofa

²Studenckie Koło Naukowe Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Polska

¹Відділення педіатрії й порушень розвитку в дітей і підлітків, Медичний університет, Білосток, Дитяча університетська клініка імені Людвіга Заменгофа

²Студентське наукове товариство Медичного університету, Білосток, Польща

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

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ДІАГНОСТИКИ І КЛАСИФІКАЦІЇ НЕДОСКОНАЛОГО ОСТЕОГЕНЕЗУ

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

Резюме. За останні 2 десятиліття поняття недосконалого остеогенезу (НО) і його класифікація зазнали істотних змін. Раніше його розглядали як колагенопатію I типу у зв'язку з виявленими мутаціями генів COL1A1 і COL1A2, що кодують ланцюги колагену I типу. Дані порушення і є причиною розвитку різних видів НО. До сьогодні описано принаймні 10 генів, залучених у біосинтез колагену I типу. Гени COL1A1/2 відповідальні практично за 90 % випадків НО. Однак нещодавно було відкрито ще декілька генів, що кодують протеїни, залучені в процес посттрансляційної модифікації проколагену. Мутації саме цих генів обумовлюють розвиток інших 10 % випадків НО, що успадковується за рецесивним типом. У цьому огляді пропонується перегляд традиційної класифікації Сіленса й розглядаються сучасні підходи до розуміння механізмів, що лежать в основі розвитку НО. У статті обговорюються нещодавно опубліковані зміни в класифікації НО (виділені нові типи захворювання — V–VIII) і новий підхід до діагностичних методів, що засновані в першу чергу на фенотипових ознаках, а не на генетичних і молекулярних даних. Нами було підкреслено, що клінічні симптоми й тяжкість захворювання визначають тактику ведення пацієнтів із НО і важливі у повсякденній практиці.

Wstęp

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

Przyczynę choroby stanowi nieprawidłowa budowa i/lub ilość kolagenu typu I w tkance kostnej, czego konsekwencją jest obniżona wytrzymałość kości na deformację i siły rozciągająco-ściskające. W zdecydowanej większości podłożem genetycznym OI są mutacje w genach kodujących łańcuchy $\alpha 1$ i $\alpha 2$ kolagenu typu I (COL1A1 i COL1A2) [2]. W ostatnich latach opisano szereg nowych przypadków, które pomimo identycznego lub bardzo podobnego przebiegu klinicznego, nie były związane z mutacjami w genach kodujących łańcuchy kolagenu, lecz z mutacjami genów współuczestniczących w przemianach posttranslacyjnych syntetyzowanych podjednostek prokolagenu. Aktualnie w bazie OMIM® (*Online Mendelian Inheritance In Man*: <http://omim.org/>) odnaleźć można aż 12 typów OI o różnej manifestacji klinicznej i typie dziedziczenia [3–7]. Nowe typy OI zostały wyróżnione w większości przypadków dzięki odkryciu nowych genów uczestniczących w biosyntezie kolagenu, lecz bez powiązania z fenotypem. Ta rozbieżność między genetyką a fenotypem stała się powodem dużego zamieszania w klasyfikacji, a przede wszystkim ujawniła trudności w zastosowaniu tej nowej, rozszerzonej klasyfikacji Sillence'a w praktyce klinicznej. Stąd pojawiły się w ostatniej dekadzie próby reklasyfikacji OI w oparciu o obraz kliniczny, co wydaje się użyteczniejsze w zastosowaniu klinicznym.

I. Historia nazwy oraz epidemiologia wrodzonej łamliwości kości

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

Choroba występuje z częstością 1 : 15000 urodzeń [11], jednak dane epidemiologiczne powinny być traktowane z dużą ostrożnością, ze względu na możliwość

Вступ

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

Причиною хвороби є неправильна будова та/або недостатність колагену I-го типу в кістках, що призводить до зниження міцності кістки та її деформації внаслідок розтягнення або стиснення. У переважній більшості в основі HO лежать мутації в генах, що кодують ланцюги $\alpha 1$ і $\alpha 2$ колагену I-го типу (COL1A1 і COL1A2) [2]. В останні роки описуються нові випадки HO, що, незважаючи на ідентичну або дуже схожу клінічну картину, не пов'язані з мутаціями в генах, які кодують ланцюги колагену, а пов'язані з мутаціями генів, які беруть участь у трансформації проколагену. На сьогодні в базі OMIM® (*Online Mendelian Inheritance In Man*: <http://omim.org/>) можна знайти 12 типів HO з різними клінічними проявами й типами успадкування [3–7]. Нові типи HO були виділені в більшості випадків у зв'язку з відкриттям нових генів, що беруть участь у біосинтезі колагену, але без зв'язку з фенотипом. Ці розбіжності між генетичним субстратом та фенотипом захворювання стали причиною великої плутанини в класифікації та насамперед показали труднощі в застосуванні нової розширеної класифікації Сіленс у клінічній практиці. Таким чином, за останні десятиліття були зроблені спроби щодо рекласифікації HO, в основі якої лежить клінічна картина хвороби, яка, напевно, має бути більш корисною в клінічній практиці.

I. Історія назви та епідеміологія недосконалого остеогенезу

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

HO зустрічається з частотою 1 : 15 000 пологів [11], але до епідеміологічних даних слід ставитися з обережністю у зв'язку з можливістю безсимптомного перебігу

asymptomatycznego przebiegu schorzenia. Mianowicie znaczna część osób z łagodniejszymi typami choroby i niewielką liczbą złamań pozostaje niezdiagnozowana, stwarzając czasem poważny problem kliniczny. Choroba dotyczy z równą częstością obu płci oraz wszystkich grup etnicznych i ras.

II. Патологія osteogenesis imperfecta: нове odkrycie

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

Łańcuchy kolagenu typu I, głównego białka strukturalnego macierzy kostnej i więzadeł — to heterotrimery zbudowane z 3 lewoskrętnych łańcuchów prokolagenu: dwóch $\alpha 1$ i jednego $\alpha 2$, które są skręcone wzajemnie tworząc prawoskrętną superhelisę. Początkowo łańcuchy są syntetyzowane jako polipeptydy pro- α zakończone propeptydami (N-propeptyd i C-propeptyd) niezbędnymi w procesie łączenia łańcuchów $\alpha 1$ i $\alpha 2$ w potrójną helisę. Każdy z łańcuchów charakteryzuje się szczególną strukturą pierwszorzędowną: domeny białkowe zbudowane są z powtarzających się trópeptydów Glicyna (Gly)-X-Y. Obecność reszt Gly w każdej trzeciej pozycji łańcucha białkowego kolagenu stanowi warunek absolutnie niezbędny dla prawidłowego utworzenia potrójnej helisy. Wiąże się to z faktem, że jedynie reszty Gly są na tyle małe, aby zmieścić się w osiowej pozycji tej zwartej struktury potrójnej helisy. Najczęstszy układ tripletów w łańcuchach kolagenowych to Gly-Pro-X i Gly-X-Hyp, gdzie X oznacza każdy inny aminokwas inny niż Gly, Pro albo Hyp. Ponadto dość często występującą resztą aminokwasową w strukturze tripletów jest lizyna (Lys). Hydroksyprolina (a także hydroksylizyna) powstają w posttranslacyjnych procesach przemiany łańcuchów prokolagenowych w reakcji enzymatycznej hydroksylacji, zaś defekty w genach kodujących enzymy uczestniczące w tym ważnym procesie stanowią jeden z niedawno odkrytych patomechanizmów *recesywnych* postaci OI, o czym będzie mowa w dalszej części tego opracowania. Niewiele innych białek wykazuje taką regularność. Regularność ta powoduje, że łańcuchy α wykazują tendencję do przyjmowania ściśle określonej konformacji na skutek oddziaływań między sobą. Jak wspomniano wcześniej, 3 cząsteczki prokolagenu skręcają się spontanicznie w podjednostki zwane tropokolagenem, który ma opisaną strukturę potrójnej, zwartej helisy. Wiązania kowalencyjne i wodorowe tworzone przez hydroksylizynę i hydroksyprolinę odgrywają kluczową rolę w stabilizacji helisy kolagenu, a także mają silny wpływ na ostateczny kształt włókien zbudowanych z kolagenu [14, 15].

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

zachorowania. Zокрема, у значної частини пацієнтів із легшими типами захворювання та невеликою кількістю переломів діагноз НО не встановлюється, що іноді викликає серйозну клінічну проблему. Хвороба зустрічається з однаковою частотою серед представників обох статей та в усіх етнічних та расових групах.

II. Патологія недосконалого остеогенезу: нові відкриття

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

Ланцюги першого типу колгону, основного структурного білка матриксу кістки, за структурою є гетеротримерами та побудовані із трьох лівозакручених ланцюжків проколгону: двох $\alpha 1$ і одного $\alpha 2$, які закручені за годинниковою стрілкою один з одним, щоб сформувати суперспіраль. Спочатку ланцюги синтезуються у вигляді про- α -поліпептидів, які завершуються N- та C-пропептидами, необхідними для з'єднання $\alpha 1$ - і $\alpha 2$ -ланцюгів у потрібну спіраль. Кожен із ланцюгів характеризується певною первинною структурою: домен білка складається з трипептидних фрагментів гліцину (Gly)-XY, які часто повторяються. Наявність залишків Gly у кожному третьому положенні білкового ланцюга колгону є абсолютно необхідною умовою для створення потрібної спіралі. Це пов'язано з тим, що залишки Gly є настільки малими, що це дозволяє їм поміститися в осьовому положенні компактної структури потрібної спіралі. Найбільш поширеним складом трипептидних фрагментів у ланцюзі колгону є Gly-Pro-X і Gly-X-Hyp, де X — будь-яка інша амінокислота, крім Gly, Pro (проліну) і Hyp (оксипроліну). Крім того, досить часто в складі трипептидів зустрічаються залишки амінокислоти лізину (Lys). Гідроксипролін (також гідроксилізін) утворюється в процесах гідроксилювання посттрансляційної модифікації проколгенових ланцюгів, тому дефекти в генах, що кодують ферменти, які беруть участь у цьому важливому процесі, є одним із недавно виявлених патологічних механізмів розвитку рецесивних форм НО, які будуть обговорюватися пізніше в цій статті. Декілька інших білків мають таку ж закономірність. Описана будова дозволяє α -ланцюгам прийняти чітку конформацію внаслідок взаємодії між залишками амінокислот. Як уже згадувалося раніше, три молекули проколгону, скручуючись, утворюють тропоколаген, структура якого має потрібну компактну спіраль. Ковалентний та водневий зв'язки (останній утворюється між гідроксилізином і гідроксипроліном) відіграють ключову роль у стабілізації колгенової спіралі, а також суттєво впливають на остаточну форму колгенових волокон [14, 15].

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

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

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

W ostatnich latach wiedza dotycząca procesu biosyntezy kolagenu oraz roli genów uczestniczących w poszczególnych jej etapach uległa radykalnej zmianie, chociaż pozostaje jeszcze wiele niewiadomych. Dokonano odkrycia szeregu mutacji w innych genach, które nie są genami strukturalnymi kolagenu, ale odgrywają ogromną rolę w przemianach posttranslacyjnych: układaniu łańcuchów $\alpha 1$ i $\alpha 2$ [17], ich skręcaniu w potrójną helisę [18], odcinaniu końcowych N i C-propeptydów i stabilizowaniu zakończeń potrójnej helisy oraz w procesach łączenia

1. Перший клас мутацій — це нонсенс-мутації або мутації, пов'язані із зсувом рамки зчитування (*frameshift*), поява (наявність) кодона із достроковим припиненням транскрипції викликає кількісні дефекти колану I типу, при цьому виробляється лише половина необхідної кількості колану (*haploinsufficiency*). У даному випадку структура колану в нормі. Описаний тип мутацій викликає легкий перебіг НО I типу.

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

За останні роки знання про процес біосинтезу колану й роль генів, залучених у його різних етапах радикально змінилися, хоча багато чого ще залишається невідомим. Було декілька відкриттів щодо мутацій в інших генах, які не є структурними генами колану, але відіграють важливу роль у метаболізмі посттрансляційних змін: з'єднанні $\alpha 1$ - і $\alpha 2$ -ланцюгів [17], закручуванні потрійної спіралі [18], від'єднанні N- та C-термінальних пропептидів та стабілізації потрійної спіралі в процесі з'єднання ланцюгів ко-

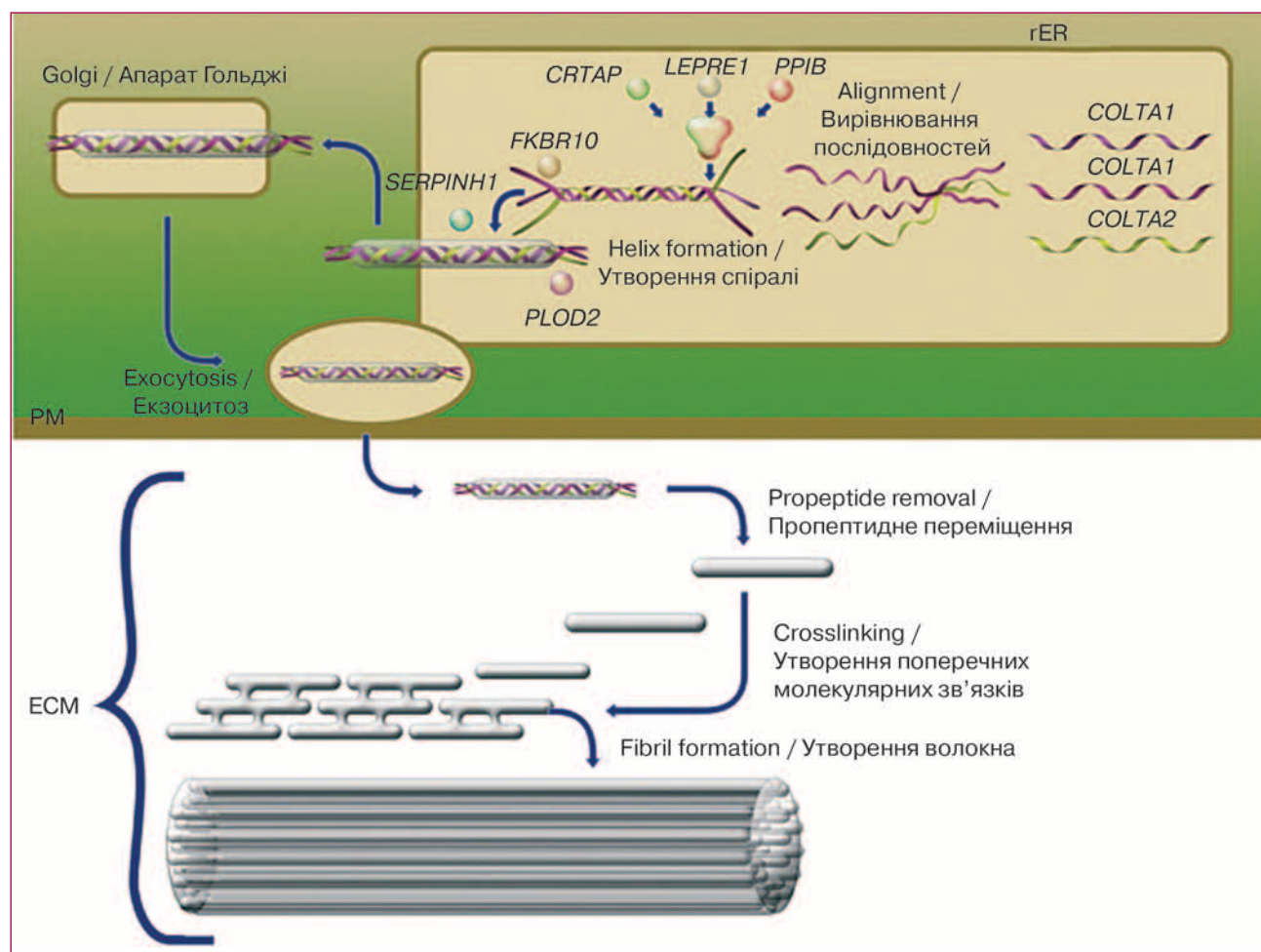


Рис. 1. Schemat biosyntezy kolagenu typu I (van Dijk et al. [16])
Рисунок 1. Схема біосинтезу колану I типу (van Dijk et al. [16])

łańcuchów kolagenu we włókna kolagenowe (*fibril formation*). Mutacje w tych genach stanowią patomechanizm rzadkich, najczęściej ciężkich i recesywnie dziedzicznych form OI. Obecnie znanych jest co najmniej 8 takich genów: **CRTAP**, **LEPRE1**, **PPIB**, **SERPINH1**, **FKBP10**, **PLOD2**, **SP7** i **SERPINF1**. Odkrycia molekularno-genetyczne spowodowały również konieczność nowego spojrzenia na OI oraz nowe niż dotychczas koncepcje tego schorzenia.

CRTAP, LEPRE1 i PPIB

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

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

SERPINH1

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

FKBP10 i PLOD2

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

SP7

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

SERPINF1

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

III. Modele dziedziczenia OI

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

lagenu w kolagenowi włókna (formowania fибрил). Мутації в цих генах є патологічним механізмом розвитку рідких, часто тяжких і рецесивно успадкованих форм HO. На сьогодні відомо принаймні вісім таких генів: **CRTAP**, **LEPRE1**, **PPIB**, **SERPINH1**, **FKBP10**, **PLOD2**, **SP7** i **SERPINF1**. Молекулярно-генетичні відкриття також привели до необхідності по-новому поглянути на HO та на нові концепції даної хвороби.

CRTAP, LEPRE1 i PPIB

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

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

SERPINH1

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

FKBP10 i PLOD2

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

SP7

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

SERPINF1

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

III. Типи успадкування HO

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

IV. Manifestacja kliniczna

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

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

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

IV. Клінічні прояви

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

До інших клінічних симптомів залежно від типу захворювання відносять:

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

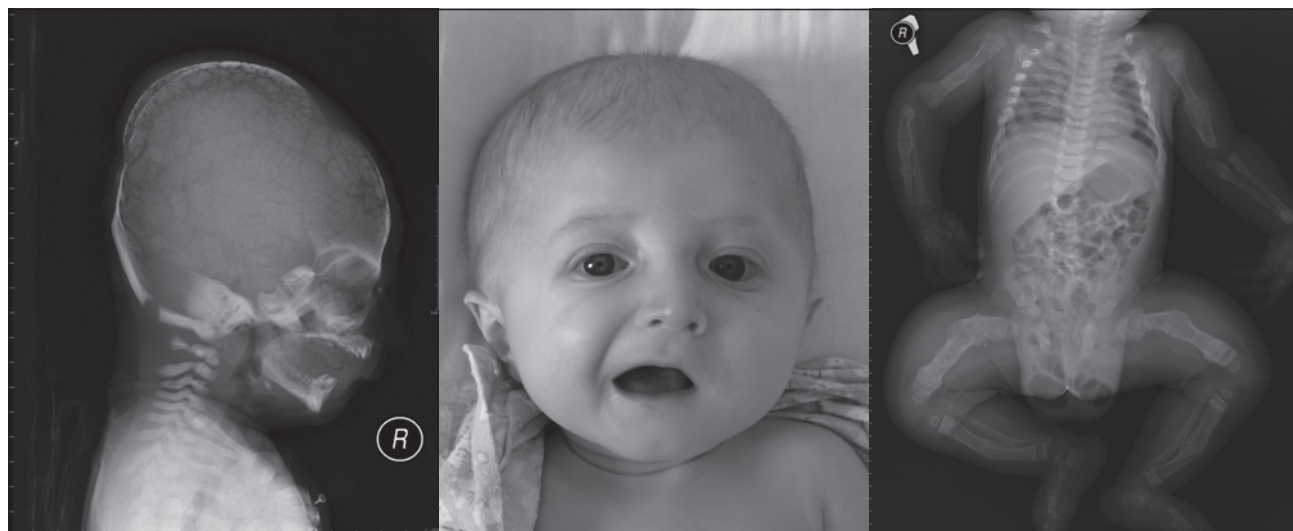


Рис. 2. Приклад клінічних і радіологічних проявів тяжкої форми ОІ у 4-місячного немовляти. Видочні характерні риси фенотипу: неbieskie białkówki oczu, trójkątny kształt twarzy, obecność licznych świeżych i wygojonych złamań oraz deformacje kości (z autorskiego Archiwum Kliniki Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku)

Рисунок 2. Приклад клінічних та рентгенологічних ознак тяжкого типу недосконалого остеогенезу в 4-місячного немовляти. Наведено характерні фенотипові та рентгенологічні симптоми, зокрема голубі склери, трикутна форма обличчя, наявність безлічі свіжих і тих, що вже загоїлись, переломів та деформацій кісток (з авторського архіву кафедри педіатрії медичного університету м. Білостока)

V. Rozpoznanie wrodzonej łamliwości kości

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

VI. Klasyfikacja OI: dylematy i nowości

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

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

OI typ V. Charakteryzuje się siatkowatym obrazem tkanki kostnej w obrazie mikroskopowym. U pacjentów obser-

V. Диагностика недосконалого остеогенезу

Незважаючи на детальне вивчення генетичної основи й шляхів успадкування хвороби, діагностика НО продовжує базуватися на клінічній картині захворювання. Молекулярне дослідження (для виявлення відповідних мутацій) є можливим, однак перешкодами є недоступність цих методів та їх висока ціна. У той самий час наявність мутацій не є достатнім фактором для встановлення діагнозу та жодним чином не впливає ні на терапевтичний процес, ні на рішення щодо початку медикаментозного лікування. Це пов'язано з нез'ясованою залежністю генотипу і фенотипу. Ступінь тяжкості захворювання залишається головним критерієм оцінки хворих на НО. Молекулярні дослідження можуть бути дуже корисними в пренатальній діагностиці та для підтвердження клінічного діагнозу в пацієнтів з уродженням НО, що зумовлено значним скороченням витрат на визначення однієї, вже відомої мутації, раніше виявленої в батьків або ж у братів та сестер.

IV. Класифікація НО: дилеми та інновації

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

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

— *НО V типу*: характеризується ретикулярною структурою кісткової тканини при мікроскопії. У паціє-

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

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

Тип / Тип	Postać / Форма	Liczba złamań / Частота переломів	Fenotyp / Фенотип	Białkówki / Склери	Wzrost / Ріст
I	Łagodna, najczęstsza / Легка, найпоширеніша	Stosunkowo niewielka / Відносно невелика кількість	Brak deformacji szkieletowych / Немає деформацій скелета	Niebieskie / Голубі	Prawidłowy lub zbliżony do prawidłowego / Нормальний або близький до норми
II	Letalna / Летальна	Ekstremalnie liczne, obecne liczne złamania prenatalne / Численні, множинні пренатальні переломи	Niska masa urodzeniowa, bardzo znaczne zniekształcenia kości, złamania kompresyjne kręgów, zgon w okresie okołoporodowym / Низька маса при народженні, значні деформації кісток, компресійні переломи тіл хребців, перинатальна смерть		Typ letalny w okresie okołoporodowym / Летальний тип у перинатальному періоді
III	Postępująco-zniekształcająca / Прогресуюча, тяжка	Bardzo znaczna (czasem przekraczająca 100), możliwe złamania prenatalne / Дуже велика кількість (іноді понад 100), можливі пренатальні переломи	Znaczne, postępujące deformacje szkieletowe, ciężka skolioza, klatka bezczkowata trójkątna twarz. / Значні прогресуючі деформації скелета, тяжкий сколіоз, бочкоподібна грудна клітка, трикутне обличчя	Białe / Білі	Znacznie upośledzony / Відставання у зрості або значно сповільнений ріст
IV	Pośrednia / Середнього ступеня тяжкості	Pośrednia (ok. 15–40) / Помірна (близько 15–40)	Umiarkowane zniekształcenia, fenotyp zróżnicowany / Помірні деформації, варіабельність клінічних проявів	Białe / Білі	Upośledzony / Значно сповільнений ріст

wowano częste tworzenie się wielkich, hipertroficzných kostnin w miejscu złamania (*hyperplastic callus*). Inną bardzo charakterystyczną cechą jest powstawanie zwapnień błony międzykostnej prowadzące do ograniczenia rotacji przedramienia/podudzia. Dotychczas nieznany jest mechanizm dziedziczenia (prawdopodobnie AD), ani odpowiedzialny gen [3, 31]. Do chwili obecnej opisano 36 przypadków na świecie.

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

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

entów sposterігається часте утворення великої, гіперпластичної кісткової мозолі в місці перелому (*hyperplastic callus*). Ще однією дуже характерною рисою є кальцифікація міжкісткової мембрани, що приводить до обмеження ротації передпліччя/гомілки. Досі невідомим залишається механізм успадкування (ймовірно, AD) та не відокремлено відповідальний ген [3, 31]. На сьогодні у світі описані 36 випадків.

— **HO VI типу:** характерна мікроскопічна картина: вигляд риби́ячої луски в біоптатах кістки. Тип успадкування — аутосомно-рецесивний. У 2011 році виявили ген, швидше за все, пов'язаний із проявами хвороби, — SERPINF1 [4, 29, 32]. На сьогодні описані 11 випадків.

Широке впровадження молекулярної діагностики дозволило виявити те, що деякі пацієнти з летальною та тяжкою формою HO, яка супроводжується множинними деформаціями, не мали мутацій у структур-

Tab. 2. Rozszerzona klasyfikacja Sillence'a — na podstawie Rauch (2004) i Cabral (2007)
Таблиця 2. Розширена класифікація HO Сіленса, адаптована Rauch (2004) та Cabral (2007)

Typ / Тип	Postać kliniczna / Клінічний перебіг	Mutacja / Мутація	Typ dziedziczenia / Тип успадкування	Typowe cechy fenotypowe / Типовий фенотип
I	Łagodny, nieznkształcający / Легкий, без деформацій	Przedwczesne kodon kończący COL1A1 / Дострокове припинення транскрипції в COL1A1	AD / АД	Prawidłowy wzrost lub nieznaczne skrócenie wzrostu, niebieskie białkówki, brak DI / Зріст нормальний або невелика затримка, голубі склери, без порушення дентиногенезу
II	Okoloporodowo letalny / Перинатальна смерть	Substytucja Gly w COL1A1/2 / Заміщення Gly в COL1A1/2	AD / АД	Bardzo znaczne deformacje, liczne złamania prenatalne, szerokie kości długie, ciemne białkówki / Численні деформації, множинні пренатальні переломи, деформації довгих трубчастих кісток, аспідно-сірі склери
III	Ciężki, postępująco-zniekształcający / Тяжкий, прогресуючі деформації	Substytucja Gly w COL1A1/2 / Заміщення Gly в COL1A1/2	AD / АД	Znaczne skrócenie wzrostu, trójkątna twarz, ciężka skolioza, bardzo liczne złamania, szare białkówki, DI / Значна затримка фізичного розвитку, трикутне обличчя, тяжкий сколіоз, численні переломи, сірі склери, порушення дентиногенезу
IV	Umiarkowanie zniekształcający / Середнього ступеня тяжкості, тяжкий	Substytucja Gly w COL1A1/2 / Заміщення Gly в COL1A1/2	AD / АД	Umiarkowane zniekształcenia, nieznaczna skolioza, umiarkowanie upośledzone wzrastanie, różnicowany fenotyp, normalne białkówki, DI / Помірні деформації та сколіоз, затримка фізичного розвитку, білі склери, порушення дентиногенезу, широка варіабельність клінічних проявів
V	Umiarkowanie zniekształcający / Середнього ступеня тяжкості	Nieznany / Невідомий	AD / АД	Przypomina typ IV, podwichnięcie głowy kości promieniowej, przerosłe kostniny (hyperplastic callus), normalne białkówki, brak DI, zwapnienie błony międzykostnej / Нагадує IV тип, підвих голови променевої кістки, гіперпластична кісткова мозоль (hyperplastic callus), склери звичайного кольору, без порушення дентиногенезу, осифікація міжкісткової мембрани
VI	Umiarkowanie lub ciężki, zniekształcający / Середнього ступеня тяжкості, тяжкий	Nieznany / Невідомий	AR / AP	Klinicznie typ III/IV, skolioza, charakterystyczny obraz mikroskopowy (obraz rybiej łuski), normalne białkówki, brak DI / Клінічно подібний до III/IV типу, наявність сколіозу, характерна гістологічна картина кісткової тканини (нагадує риби́ячу луску), склери звичайного кольору, без порушення дентиногенезу
VII	Umiarkowanie, zniekształcający lub letalny / Середнього ступеня тяжкості, тяжкий, перинатальна смерть	CRTAP	AR / AP	Klinicznie typ II/IV, skrócenie kości ramieniowej i udowej (rhizomelia), koślawość bioder (coxa vara), normalne białkówki, brak DI / Нагадує II/IV тип, вкорочення плечової і стегнової кістки (rhizomelia), варусна деформація шийки стегнової кістки (coxa vara), звичайний колір склер, без порушення дентиногенезу
VIII	Ciężki, zniekształcający lub letalny / Середнього ступеня тяжкості, тяжкий, перинатальна смерть	LEPRE1	AR / AP	Klinicznie typ II/III, skrajne zaburzenia mineralizacji / Нагадує клінічно II/III тип, значне порушення мінералізації

Примітки: АД — аутосомно-домінантний; AP — аутосомно-рецесивний.

ten sposób doszło do wyodrębnienia kolejnych dwóch typów OI.

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

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

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

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

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

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

nich genach kolagenu [33]. Takim чином, було відкрито два нових типи HO:

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

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

Зрештою це призвело до розширення класифікації Сіленса. У 2004 році було опубліковано змінену класифікацію Сіленса, у якій виділяли сім типів HO — I–VII [35]. У 2007 році після відкриття причинного зв'язку між HO та мутацією в гені LEPRE1 список був розширений до VIII типу HO [7].

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

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

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

nii autorów tego raportu mnożenie typów choroby jedynie na podstawie nowo odkrywanych genów biorących udział w patomechanizmie choroby przynosi więcej zamieszania i nie odnajduje zastosowania w praktyce klinicznej [37].

Podczas niedawnej 11th International Conference on Osteogenesis Imperfecta w Dubrovniku (2–5.10.2011 r.) odbyła się długa dyskusja poświęcona problemom rewizji klasyfikacji OI oraz nomenklatury. Większość badaczy (w tym również obecny na tej konferencji autor historycznej klasyfikacji z 1979 r. — David Sillence z Australii) zgodziła się, że podejście wyłącznie genetyczne do tego zagadnienia w

każdej od genetycznej składowej. Na dумку авторів зазначеної праці тільки примноження типів захворювання лише на підставі нововиявлених генів, залучених у патогенез захворювання, приносить більше плутанини і не знаходить застосування в клінічній практиці [37].

На нещодавній 11-й Міжнародній конференції з недосконалого остеогенезу в Дубровнику (2–5.10.2011 р.) відбулася тривала дискусія, присвячена питанням перегляду класифікації й термінології НО. Більшість дослідників (у тому числі присутній на цій конференції автор історичної класифікації 1979 р. Девід Сіленс з Австралії) погодилися, що тільки генетичний підхід у відриві від клі-

Type / Тип	Subtype / Підтип		Gene / Ген
I		Osteogenesis imperfecta / Недосконалий остеогенез	COL1A1/2
II	A ¹ B ² C ³		
III		Osteogenesis imperfecta / Недосконалий остеогенез	COL1A1/2 CRTAP LEPRE1 ⁴ PPIB
IV			
V [VI] ⁵		Osteogenesis imperfecta / Недосконалий остеогенез	Unknown / Невідомо

Рис. 3. Класифікація Osteogenesis imperfecta wg van Dijk і wsp. (2010)

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

Примітки: 1. У жодного пацієнта із НО типу IIA не виявлено мутацій LEPRE1, CRTAP або PPIB.

2. У пацієнтів із НО типу IIB, які найдовше жили, та в пацієнтів із III типом НО, які найшвидше померли, виявлено різко подібну клінічну та рентгенологічну картину [25].

3. НО IIC надзвичайно рідко діагностується, а його існування підлягає сумніву [25].

4. Не виявлено жодної мутації LEPRE1, що б викликала НО IV типу.

5. НО VI типу виділений дужками, оскільки відрізняється за гістологічною картиною.

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

Таблиця 3. Запропонована нова класифікація недосконалого остеогенезу згідно з «Нозологією та класифікацією генетичних захворювань скелета — 2010 р. перегляду» (Warmann et al. // Am. J. Med. Genet. — 2011)

Тип / Тип	Postać kliniczna / Клінічний перебіг	Model dziedziczenia / Тип успадкування	Odpowiedzialne geny / Мутація генів
I	Nieznkształcająca / Без деформацій	AD / АД	COL1A1/2
II	Letalna / Летальний	AD, AR / АД, АР	COL1A1/2 CRTAP LEPRE1 PPIB
III	Postępująco-zniekształcająca / Із прогресуючими деформаціями	AD, AR / АД, АР	COL1A1/2 CRTAP LEPRE1 PPIB FKBP10 SERPINH1
IV	Pośrednia / Середнього ступеня тяжкості	AD, AR / АД, АР	COL1A1/2 CRTAP FKBP10 SP7
V	Z kalcyfikacją błon międzykostnych i/lub hiperplastycznymi kośćcinami / З осифікацією міжкісткової мембрани і/або з гіперпластичною кістковою мозоллю	AD / АД	Nieznany / Невідома
Inne, potencjalne typy OI / Інші можливі типи НО			

AD — autosomalnie dominujący, AR — autosomalnie recesywny.

Примітки: АД — аутосомно-домінантний; АР — аутосомно-рецесивний.

oderwaniu od obrazu klinicznego jest bardzo kłopotliwe w praktyce lekarskiej. Podobnie, wyodrębnianie kolejnych typów choroby w miarę odkrywania nowych genów nie przekłada się na decyzje terapeutyczne i sposób leczenia pacjentów. Ponieważ potrzebny jest racjonalny i praktyczny *consensus* leczenia OI, sugeruje się klasyfikację kliniczną uzupełnioną o podłoże molekularne, co potwierdzają opinie zarówno van Dijk [36] jak i Warmann'a [37], chociaż w nieco różnym ujęciu.

VII. Podsumowanie

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

niższej картинi є дуже клопітким на практиці. Крім того, виділення чергових видів захворювання в міру відкриття нових генів не змінює тактики та способу лікування хворих. Тому необхідним є раціональний і практичний консенсус лікування НО, який виходить із клінічної класифікації, що ґрунтується на молекулярній основі та підтверджується думкою як Ван Дійка (van Dijk) [36], так і Варманна (Warmann'a) [37], хоча і в дещо іншому трактуванні.

VII. Післямова

Нова класифікація недосконалого остеогенезу очікувалася протягом тривалого часу. Сьогодні ми є свідками еволюції поглядів та систематичного перегляду типів НО. Сучасна класифікація й термінологія НО відображає значний прогрес у галузі генетичних досліджень цього захворювання. Точне визначення мутації та молекулярна діагностика є дуже важливою з пізнавальної та наукової точки зору, а також в аспекті генетичного консультування та прогнозування. У новій переглянутій класифікації істотно впорядковані механізми хвороби та насамперед підкреслена важливість клінічних симптомів у практичному підході до недосконалого остеогенезу. Слід ще раз відзначити, що НО не передбачає значної узгодженості між генотипом, фенотипом та клінічною формою. Ось чому фенотип (збільшення кількості симптомів) і прогресування захворювання відіграють вирішальну роль у прийнятті рішень щодо лікування, вибору й тривалості фармакоterapii, ортопедичного лікування, фізіотерапії та реабілітації.

Bibliografia / Список літератури

1. Sillence D.O., Senn A., Danks D.M. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta // J. Med. Genet. — 1979. — 16. — 101-16.
2. Paterson C.R. Osteogenesis imperfecta and other heritable disorders of bone // Bailliere's Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — 11(1). — 195-213.
3. Glorieux F.H., Rauch F., Plotkin H., Ward L., Travers R., Roughley P., Lalic L., Glorieux D.F., Fassier F., Bishop N.J. Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease // J. Bone Miner. Res. — 2000. — 15. — 1650-8.
4. Glorieux F.H., Ward L.M., Rauch F., Lalic L., Roughley P.J., Travers R. Osteogenesis imperfecta type VI: a form of brittle bone disease with a mineralization defect // J. Bone Miner. Res. — 2002. — 17. — 30-8.
5. Ward L.M., Rauch F., Travers R., Chabot G., Azouz E.M., Lalic L., Roughley P.J., Glorieux F.H. Osteogenesis imperfecta type VII: an autosomal recessive form of brittle bone disease // Bone. — 2002. — 31. — 12-8.
6. Morello R., Bertin T.K., Chen Y., Hicks J., Tonachini L., Monticone M., Castagnola P., Rauch F., Glorieux F.H., Vranka J., Bachinger H.P., Pace J.M., Schwarze U., Byers P.H., Weis M., Fernandes R.J., Eyre D.R., Yao Z., Boyce B.F., Lee B. CRTAP is required for prolyl 3-hydroxylation and mutations cause recessive osteogenesis imperfecta // Cell. — 2006. — 127. — 291-304.
7. Cabral W.A., Chang W., Barnes A.M., Weis M., Scott M.A., Leikin S., Makareeva E., Kuznetsova N.V., Rosenbaum K.N., Tiffit C.J., Bulas D.I., Kozma C., Smith P.A., Eyre D.R., Marini J.C. Prolyl 3-hydroxylase 1 deficiency causes a recessive metabolic bone disorder resembling lethal/severe osteogenesis imperfecta // Nat. Genet. — 2007. — 39. — 359-65.
8. Lowenstein E.J. Osteogenesis imperfect in a 3,000-year-old mummy // Childs Nerv. Syst. — 2009. — 25. — 515-516.

9. Peltier L.F. The classic: congenital osteomalacia. Olaus Jacob Ekman // Clin. Orthop. Relat. Res. — 1981. — 3-5.
10. Baljet B. Aspects of the history of osteogenesis imperfecta (Vrolik's syndrome) // Ann. Anat. — 2002. — 184. — 1-7.
11. Steiner R.D., Pepin M.G., Byers P.H. Osteogenesis imperfecta // Pagon R.A., Bird T.D., Dolan C.R., Stephens K. (eds.). GeneReviews (University of Washington. Seattle 1993). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>
12. Dalgleish R. The human type I collagen mutation database // Nucleic Acids Research. — 1997. — 25(1). — 181-7.
13. Dalgleish R. The Human Collagen Mutation Database 1998 // Nucleic Acids Research. — 1998. — 26(1). — 253-5.
14. Hulmes D.J. Building collagen molecules, fibrils, and supramolecular structures // J. Struct. Biol. — 2002. — 137(1-2). — 2-10.
15. Perumal S., Antipova O., Orgel J.P. Collagen fibrillar architecture, domain organization, and triple-helical conformation govern its proteolysis // Proc. Natl. Acad. Sci. — 2008. — 105(8). — 2824-9.
16. Van Dijk F.S., Cobben J.M., Kariminejad A., Maugeri A., Nikkels P.G.J., van Rijn R.R., Pals G. Osteogenesis imperfecta: a review with clinical examples // Mol. Syndromol. — 2011. — 2. — 1-20.
17. Prockop D.J., Constantinos D., Dombrowski K.E., Hojima Y., Kadler K.E. et al. Type I procollagen: the gene-protein system that harbors most of the mutations causing osteogenesis imperfecta and probably more common heritable disorders of connective tissue // Am. J. Med. Gen. — 1989. — 34. — 60-67.
18. Engel J., Prockop D.J. The zipper-like folding of collagen triple helices and the effects of mutations that disrupt zipper // Ann. Rev. Biophys. Chem. — 1991. — 20. — 137-152.
19. Marini J.C., Cabral W.A., Barnes A.M., Chang W. Components of the collagen prolyl 3-hydroxylation complex are crucial for normal bone development // Cell Cycle. — 2007. — 6. — 1675-81.

20. Ishikawa Y., Wirz J., Vranka J.A., Nagata K., Bächinger H.P. Biochemical characterization of the propyl 3-hydroxylase 1. cartilage-associated protein. cyclophilin B complex // *J. Biol. Chem.* — 2009. — 284. — 17641-7.
21. Pyott S.M., Pepin M.G., Schwarze U., Yang K., Gretchen S., Byers P.H. Recurrence of perinatal lethal osteogenesis imperfecta in sibships: parsing the risk between parental mosaicism for dominant mutations and autosomal recessive inheritance // *Genet. Med.* — 2011. — 13. — 125-130.
22. Barnes A.M., Chang W., Morello R., Cabral W.A., Weis M. et al. Deficiency of cartilage-associated protein in recessive lethal osteogenesis imperfecta // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — 355. — 2757-64.
23. Van Dijk F.S., Nesbitt I.M., Zwikstra E.H., Nikkels P.G.J., Piersma S.R., Fratantoni S.A. et al. PPIB mutations cause severe osteogenesis imperfecta // *Am. J. Hum. Genet.* — 2009. — 85. — 521-527.
24. Christiansen H.E., Schwarze U., Pyott S.M., Al Swaid A., Al Balwi M., Alrasheed S. et al. Homozygosity for a missense mutation in SERPINH1, which encodes the collagen chaperone protein HSP47, results in severe recessive osteogenesis imperfecta // *Am. J. Hum. Genet.* — 2010. — 86. — 389-398.
25. Shaheen R., Al-Owain M., Faeih E., Al-Hashmi N., Awaji A., Al-Zayed Z., Alkuraya F.S. Mutations in FKBP10 cause both Bruck syndrome and isolated osteogenesis imperfecta in humans // *Am. J. Med. Genet.* — 2011. — 155A. — 1448-1452.
26. Alanay Y., Avaygan H., Camacho N., Utine G.E., Boduroglu K. et al. Mutations in the gene encoding the RER protein FKBP65 cause autosomal-recessive osteogenesis imperfecta // *Am. J. Hum. Genet.* — 2010. — 86. — 551-9.
27. Ha-Vinh R., Alanay Y., Bank R.A., Campos-Xavier A.B., Zankl A., Superti-Furga A., Bonafe L. Phenotypic and molecular characterization of Bruck syndrome (osteogenesis imperfecta with contractures of the large joints) caused by a recessive mutation in PLOD2 // *Am. J. Med. Genet.* — 2004. — 131A. — 115-120.
28. Lapunzina P., Aglan M., Temtamy S., Caparros-Martin J.A., Valencia M., Leton R. et al. Identification of a frameshift mutation in Osterix in a patient with recessive osteogenesis imperfecta // *Am. J. Hum. Genet.* — 2010. — 87. — 110-114.
29. Nakashima K., Zhou X., Kunkel G., Zhang Z., Deng J.M., Behringer R.R., de Crombrughe B. The novel zinc finger-containing transcription factor Osterix is required for osteoblast differentiation and bone formation // *Cell.* — 2002. — 108. — 17-29.
30. Becker J., Semler O., Gilissen C., Li Y., Bolz H.J., Giunta C., Bergmann C., Rohrbach M. et al. Exome sequencing identifies truncating mutations in human SERPINF1 in autosomal-recessive osteogenesis imperfecta // *Am. J. Hum. Genet.* — 2011. — 88. — 362-371.
31. Zeitlin L., Rauch F., Travers R., Munns C., Glorieux F. The effect of cyclical intravenous pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta type V // *Bone.* — 2006. — 38. — 13-20.
32. Land C., Rauch F., Travers R., Glorieux F. Osteogenesis imperfecta type VI in childhood and adolescence: effects of cyclical intravenous pamidronate treatment // *Bone.* — 2007. — 40. — 638-644.
33. Wallis G., Sykes B., Byera P., Mathew C., Viljoen D., Beighton P. Osteogenesis imperfect type III: mutations in the type I collagen structural genes, COL1A1 and COL1A2 are not necessarily responsible // *J. Med. Genet.* — 1993. — 30. — 492-496.
34. Ward L., Rauch F., Travers R., Chabot G., Azouz E., Lalic L., Roughley P., Glorieux F. Osteogenesis imperfecta type VII an autosomal recessive form of brittle bone disease // *Bone.* — 2002. — 31. — 12-18.
35. Rauch F., Glorieux F. Osteogenesis imperfect // *Lancet.* — 2004. — 363. — 1377-1385.
36. Van Dijk F.S., Pals G., Van Rijn R.R., Nikkels P.G.J., Cobben J.M. Classification of osteogenesis imperfect revisited // *Eur. J. Med. Genet.* — 2010. — 53. — 1-5.
37. Warmann M.L., Cormier-Daire V., Hall C., Krakow D., Lachman R., LeMerrer M. et al. Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders – 2010 Revision // *Am. J. Hum. Genet.* — 2011. — 155A(5). — 943-968.

Перекладачі В.В. Кузів, Н.І. Балацька

Отримано 20.05.12 ■