

ECHA ASBMR 2015

Rzadkie choroby kości:

**krzywica hipofosfatemiczna,
wrodzona łamliwość kości
– jak monitorować i leczyć
w wieku dorosłym?**

Agnieszka Rusińska

Klinika Propedeutyki Pediatrii i Chorób Metabolicznych Kości
I Katedry Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Danuta Chlebna-Sokół

Choroba rzadka

- Zgodnie z definicją chorób rzadkich zalecaną w Unii Europejskiej, w tym w Polsce, chorobę uznaje się za rzadką jeśli dotyka ona **nie więcej niż 5 na 10 000 osób (1 na 2000)**
- Dotychczas wykryto ponad **6 -7 tysięcy** chorób rzadkich, a nowe choroby z tej grupy są regularnie opisywane w piśmiennictwie.
- Sumarycznie cierpi na nie aż od **6 do 8%** populacji, stanowią więc poważny problem zdrowotny (w samej tylko Europie powyżej 30 mln osób z chorobą rzadką, w 75% dzieci)

Wiele z chorób rzadkich dotyczy w sposób bezpośredni układu szkieletowego i objawia się między innymi osteoporozą, osteomalacją, deformacjami kostnymi, złamaniami



Jak je uporządkować?

Międzynarodowe Towarzystwo Dysplazji Kostnych 2009

International Nomenclature Committee for Constitutional Disorders of the Skeleton

- Wyodrębniono **40** (poprzednio **w 2006 - 37**) grup zaburzeń o podobnym patomechanizmie genetyczno-biochemicznym, pomimo czasem różnej morfologii
- Obejmują one **456** (**372**) jednostki chorobowe, każda z nich może mieć kilka typów
- Wśród nich poznano **316** (**245**) zaburzeń związanych z mutacją w jednym lub więcej spośród **226** (**140**) genów
- Rozpoznanie na podstawie objawów klinicznych, radiologicznych, badań biochemicznych i genetycznych

Warman et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision.

Am J Med Genet A. 2011

The Skeletal Rare Diseases Working Group 2012

of the International Osteoporosis Foundation (IOF)

- **116** fenotypów OMIM, **86** genów
- Choroby podzielone na 4 grupy:
 1. zaburzenia aktywności osteoblastów, osteoklastów, osteocytów
 2. zaburzenia macierzy białkowej kości (m.in. **OI**)
 3. zaburzenia regulatorów mikrośrodowiska kości
 4. zaburzenia hormonów kalciotropowych (m.in. **krzywica hipofosfatemiczna**)

Masi et al. Taxonomy of rare genetic metabolic bone disorders.

Osteoporosis Int. 2015

Krzywica hipofosfatemiczna

Hypophosphatemic Rickets



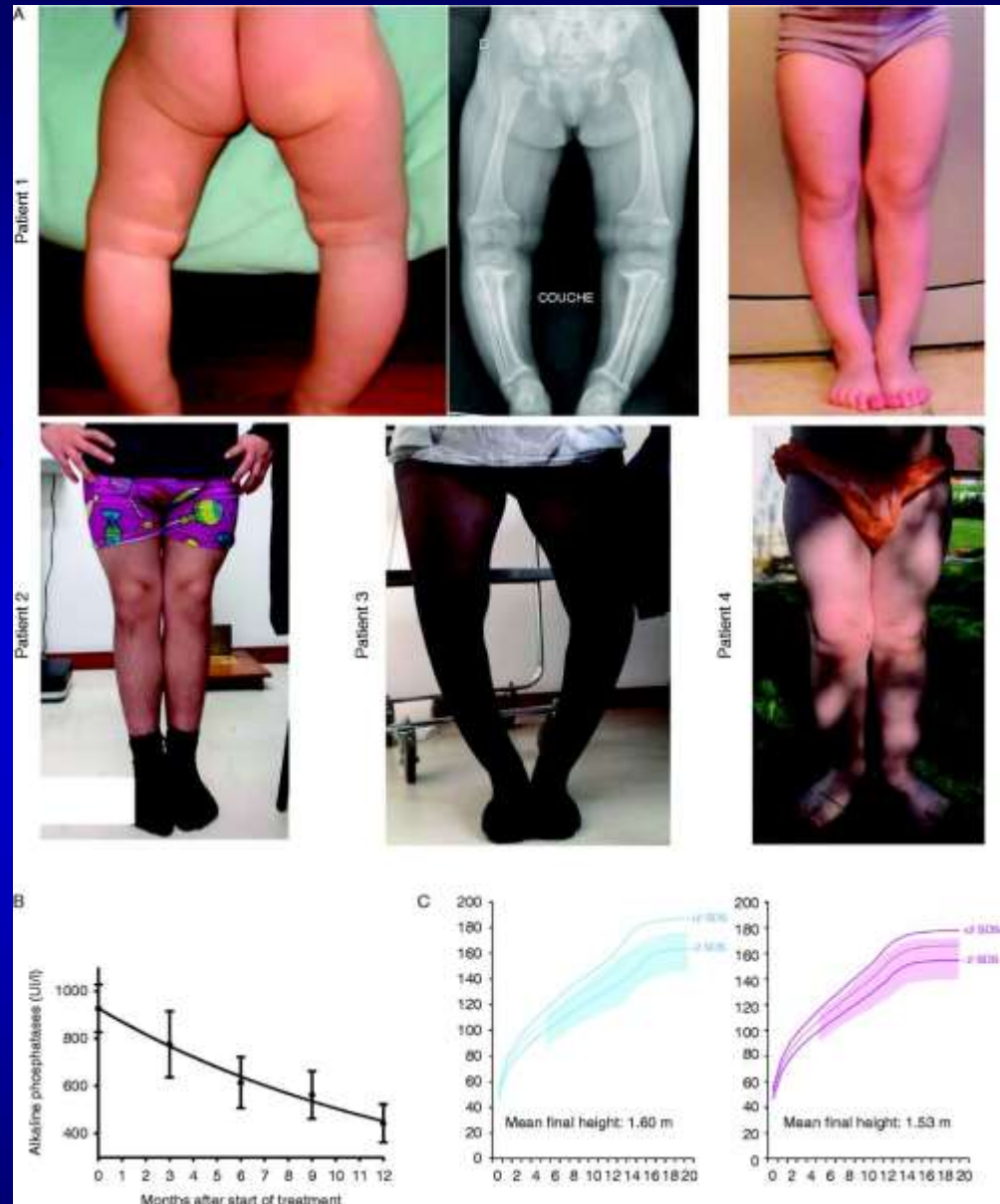
- Grupa rzadkich zaburzeń szkieletowych (4/100 000) związanych z nadmierną nerkową ucieczką fosforanów
- Podobne objawy, zróżnicowane podłoże genetyczne

Podłoże genetyczne krzywicy hipofosfatemicznej (KH)

Nazwa jednostki chorobowej	skrót	dziedziczenie	gen	lokalizacja
KH związana z chr. X	XLHR	XLD XLR (ASBMR)	PHEX	Xp22.2-p22.1
KH autosomalna dominująca	ADHR1 ADHR2	AD	FGF23 KL	12p13.3 13q12
Autosomalna recesywna hipofosfatemia	ARHP	AR	DMP1	4q21
Wrodzona KH z hiperkalciurią	HHRH	AR	SLC34A3	9q34
KH z osteoporozą i kamicą nerkową	NPHLOP1 NPHLOP2	AD	SLC34A1 SLC9A3R1	5q35 17q25.1

Objawy kliniczne

- Deformacje kończyn dolnych – szpotawość
- Niskorosłość
- Zaburzenia chodu
- Osłabienie siły mięśniowej i wydolności wysiłkowej (**ASBMR**)
- Bóle kostne



Linglart et al. 2014

Objawy kliniczne c.d.

- Poszerzenie przynasad (bransolety)
- Różaniec krzywiczy





Figure 1. Child with hypophosphatemic rickets, presenting multiple bone deformities and recurrent fractures.

Filho et al. 2006

Objawy kliniczne c.d.

- Kraniosynostoza
- Hipoplazja środkowej części twarzy
- Wypukłe czoło



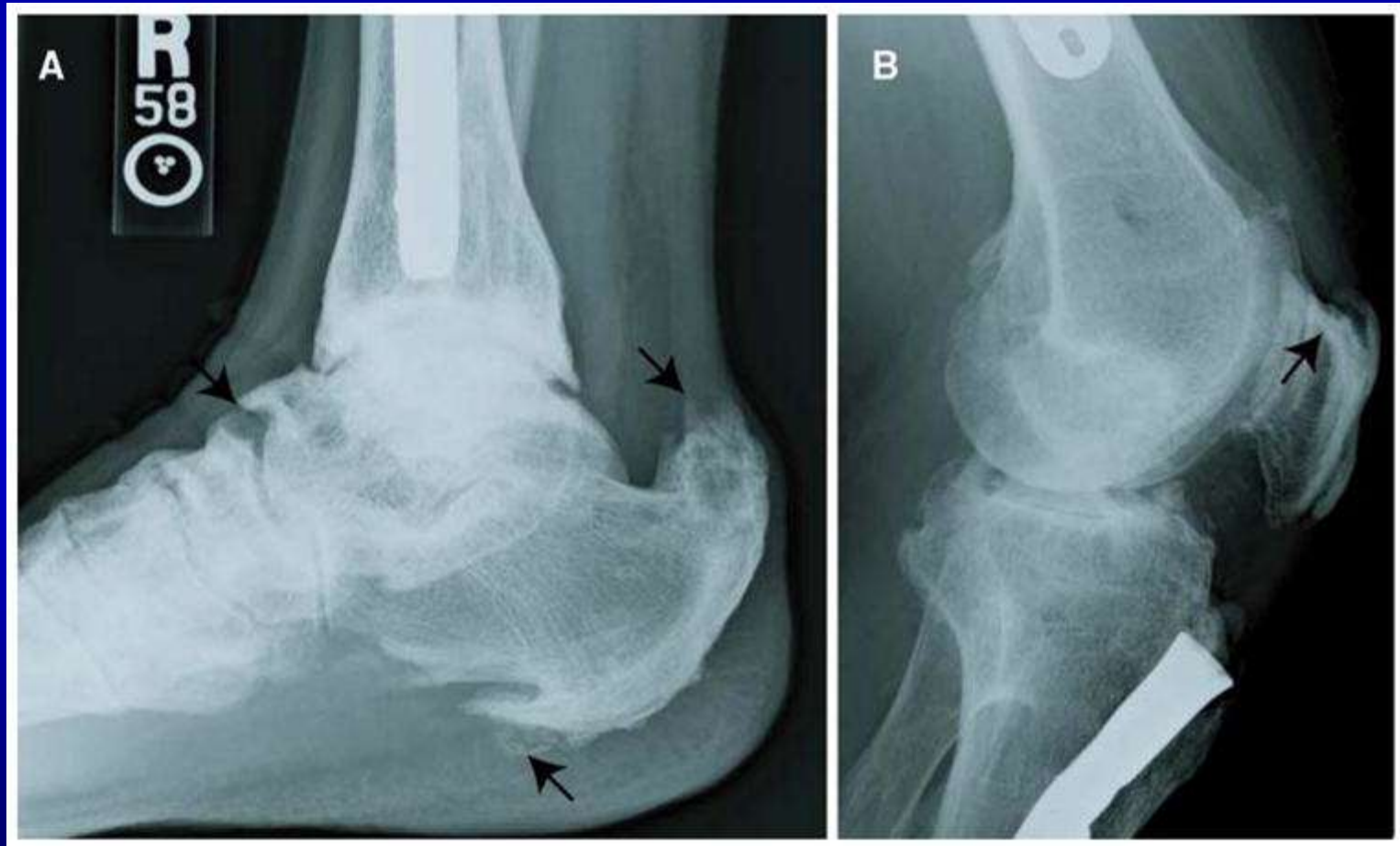
Krzywica witamino-D-oporna. Szeroka, duża część mózgowcaszki z zaznaczonymi guzami czołowymi. Nieproporcjonalny niski wzrost (niedobór 15 cm)

Bóle kostno-stawowe

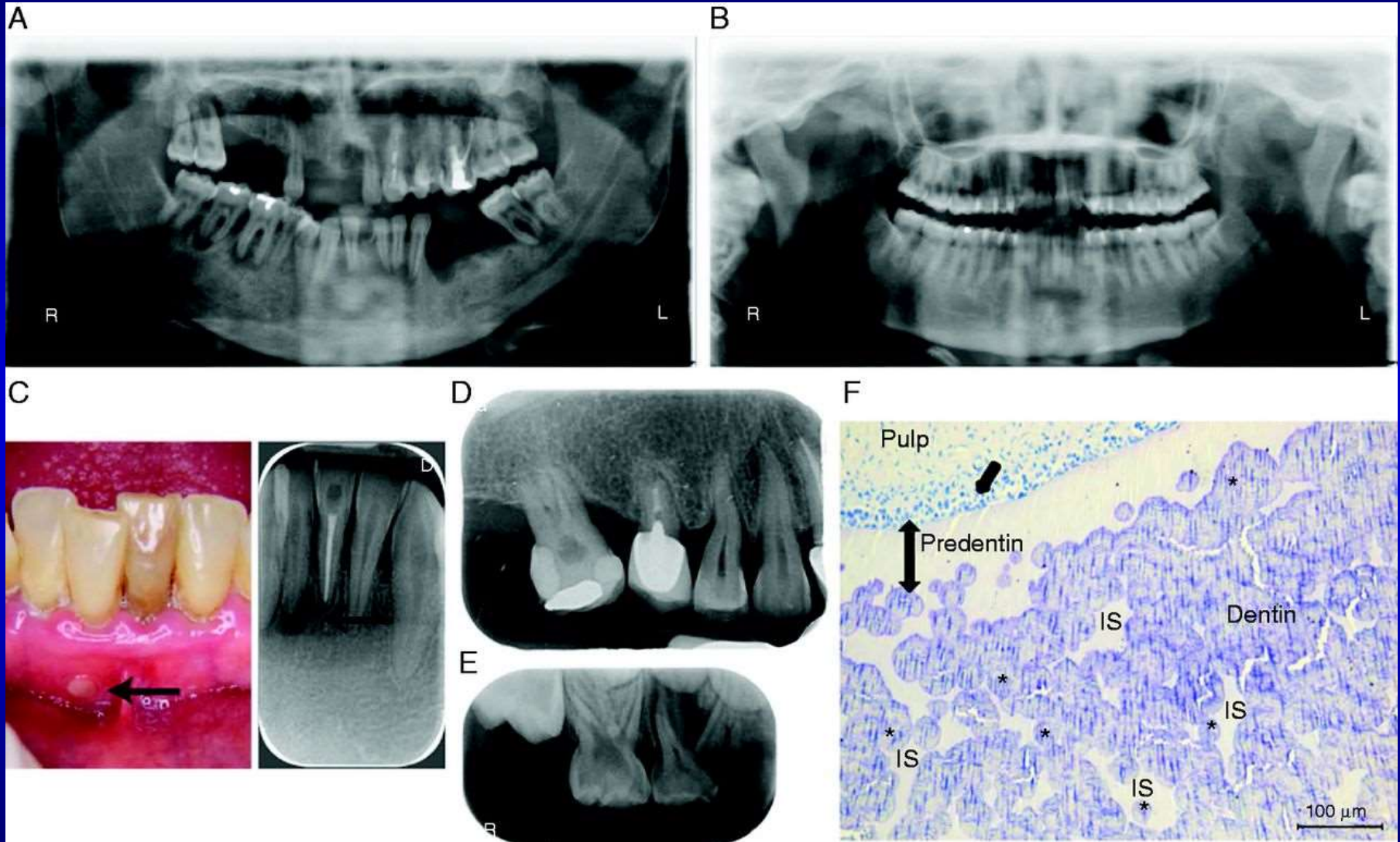
- wiodący objaw u dorosłych z KH

- Osteomalacja
- Złamania przeciążeniowe
- Osteoartroza
- Entezopatie

- Entezopatie – odkładanie depozytów mineralnych w miejscach przyczepów ścięgien, głównie w kończynach dolnych, często bolesne



■ Torbiele w okolicy korzeni zębów, ropnie zębowe



Objawy radiologiczne

- Osteomalacja (**ASBMR** – hipofosfatemia i szlak wnt)
- Zmiany proliferacyjne – zwiększone przyrosty odokostnowe i śródkostne
- Złamania zmęczeniowe – strefy Loosera



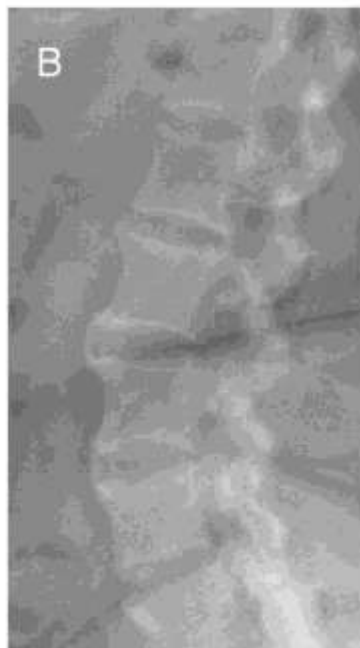
Carpenter et al. 2011

Natalia, lat 15



Adaś, 15 m-cy





Linglart et al. 2014

Objawy biochemiczne

- Hiperfosfaturia
- ↓wskaźnik TRP (tubular reabsorption for phosphate) i TmP/GRF (tubular maximum of reabsorption for phosphate)
- Hipofosfatemia
- ↑ ALP
- ↑ FGF23

Leczenie

- Start: Aktywne metabolity wit. D
alfakalcydol 1-3ug/dobę 1x, ew. calcitriol
dorośli 0-1,5ug/dobę 1x
- Po tygodniu: Suplementacja fosforanów
40 -70 mg/kg/dobę 3-8x,
dorośli 0-2000 mg/dobę 2x
- Normalizacja Fe - ↓FGF23 (**ASBMR**)

Mieszanka fosforanowa

■ Rp.

Natrii phosphorici bibasici 72,5

Natrii phosphorici monobasici 9,0

Aq. dest. ad 500,0

M.f.sol.

S. 3-8 razy na dobę

– 40 mg/kg/dobę

– 1ml=36 mg P

Powikłania farmakoterapii

- Wtórna nadczynność przytarczyc
- Hiperkalcemia
- Hiperkalciuria
- Kamica nerkowa
- Nefrokalcynoza
- Niewydolność nerek

Wskazania do leczenia u osób dorosłych

- Złamania przeciążeniowe
- Planowane zabiegi ortopedyczne
- Biochemicznie potwierdzona osteomalacja (↑ALP)
- Uporczywe bóle kostne

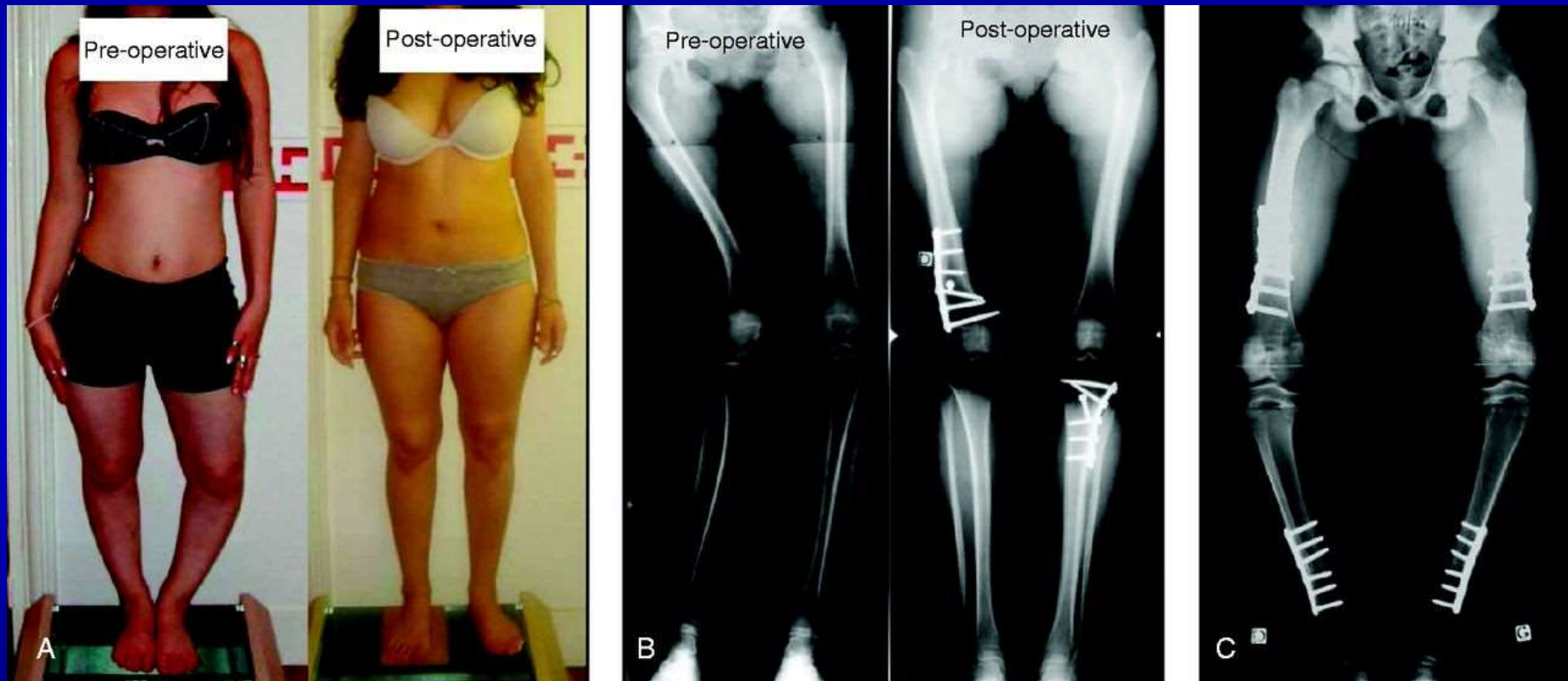
Nowe terapie

- Przeciwciała p/FGF23 (FGF23Ab, Amgen – u myszy i BK 2 fazy – **ASBMR**)
- Inhibitor receptora FGFR (NVP-BGJ398, Novartis u myszy - **ASBMR**)
- Kalcytonina - BK 1 fazy ($\downarrow$ FGF23)
- Cinakalcet – kalcymimetyk stosowany gdy $\uparrow$ PTH
- Hormon wzrostu

Krzywica hipofosfatemiczna przed i po leczeniu



Nasilone deformacje – leczenie operacyjne



Monitorowanie

- opieka interdyscyplinarna

- Ocena kliniczna, badanie fizykalne, ocena masy i wys., badania biochemiczne (dzieci co 3-6 m-cy, dorośli co 6-12 m-cy)
 - Ca, P, kreatynina surowica i mocz
 - Fosfataza zasadowa, markery obrotu kostnego
 - 25OHD, 1,25 (OH)₂D, PTH
- Usg nerek 1x w roku
- DXA 1x w roku
- Stomatolog, reumatolog con. 1x w roku
- Ortopeda, specj. rehabilitacji con. 1x w roku

Wrodzona łamliwość kości

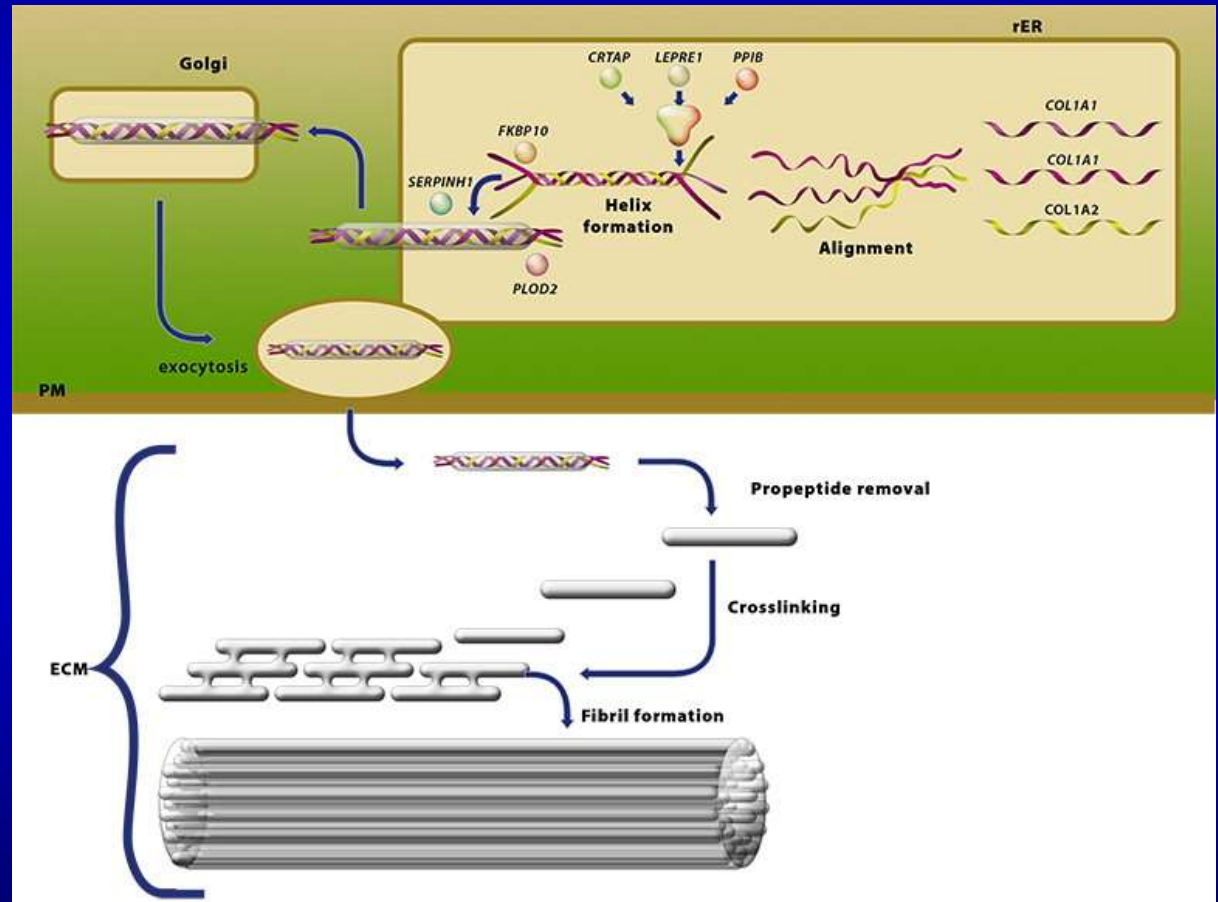
Osteogenesis imperfecta (OI)

- Wrodzona łamliwość kości, czyli osteogenesis imperfecta, jest to dysplazja kostna przebiegająca ze zmniejszoną gęstością mineralną kości
- Należy do chorób tkanki łącznej uwarunkowanych genetycznie, ale nie zawsze udaje się takie podłoże udowodnić
- Spowodowana jest najczęściej mutacjami genu dla kolagenu typu I (COL1A1, rzadziej COL1A2)
- Kolagen typu I jest głównym białkiem strukturalnym kości, ścięgien, skóry oraz ścian naczyń krwionośnych



Nowopoznane geny OI

- BMP1
- CRTAP (**ASBMR**)
- P3H1 (LEPRE1) (**ASBMR**)
- PPIB
- SERPINH1
- SERPINF1 (**ASBMR**)
- SP7
- FKBP10 (**ASBMR**)
- PLOD2
- IFITM5 (**ASBMR**)
- TMEM38B
- WNT1 (**ASBMR**)
- CREB3L1
- PLS3
- ...



Częstość występowania

- 6-7/100 000 urodzeń
- różnorodne nasilenie jej objawów fenotypowych przejawia się od bardzo łagodnych po ciężkie, które zdecydowanie pogarszają jakość życia czy powodują przedwczesny zgon

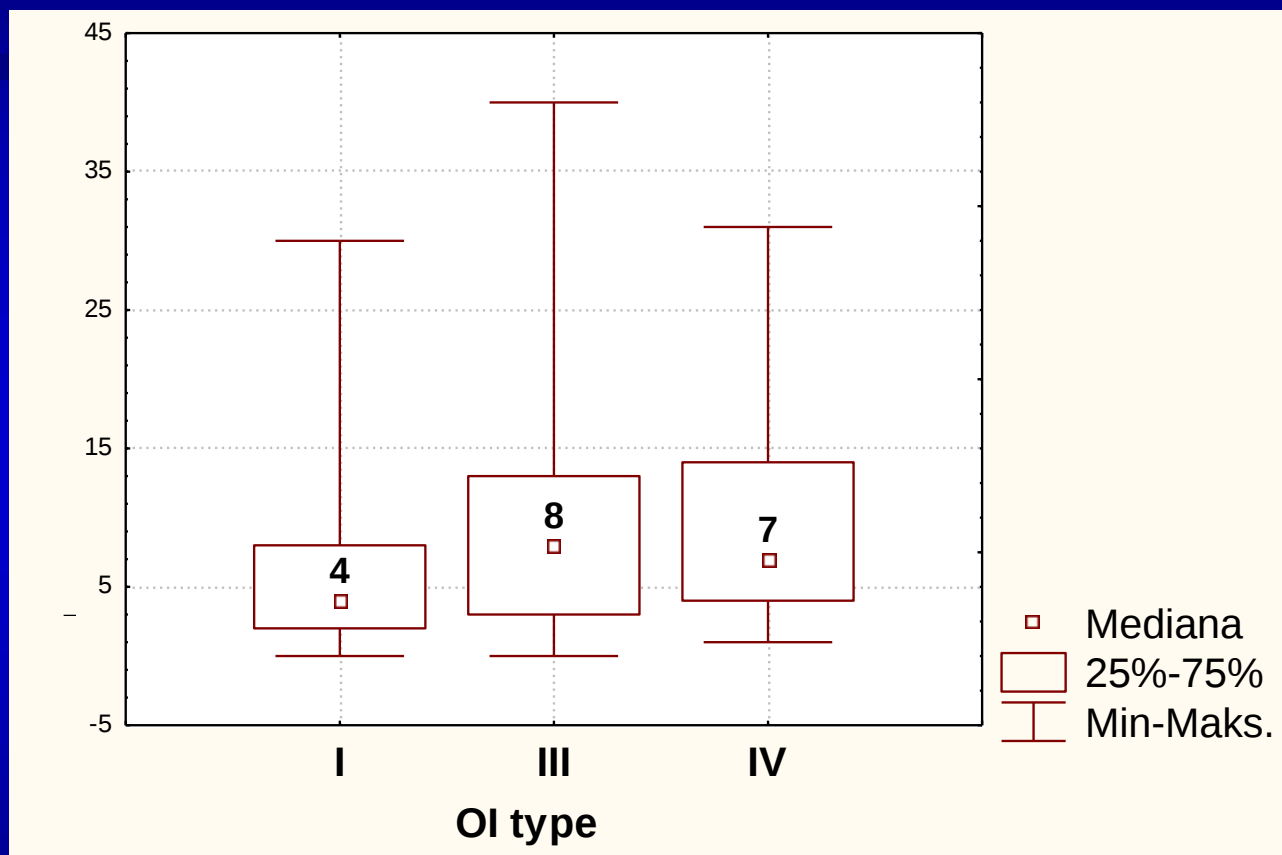


Objawy – złamania kości

- nawracające złamania
- mogą występować już w życiu płodowym
- mogą dotyczyć wszystkich kości, najczęściej kości długich
- ich przyczyną może być nawet niewielki uraz lub pojawiają się bez urazu



Liczba złamań w poszczególnych typach OI ($p > 0,05$)



**Wyniki badań 83 pacjentów Kliniki
z rozpoznaniem OI**

typ I – 34 dzieci, typ III – 30, typ IV – 19

Deformacje kostne

- kończyny górne mogą być krótkie, kość ramienna lub kości przedramienia zagięte kątowo, ogranicza to ich czynności chwytne i możliwości posługiwania się nimi w wykonywaniu czynności dnia codziennego
- skrócone poprzez deformacje kończyny dolne nie spełniają swoich funkcji podporowych
- deformacje klatki piersiowej
- zniekształcenia czaszki

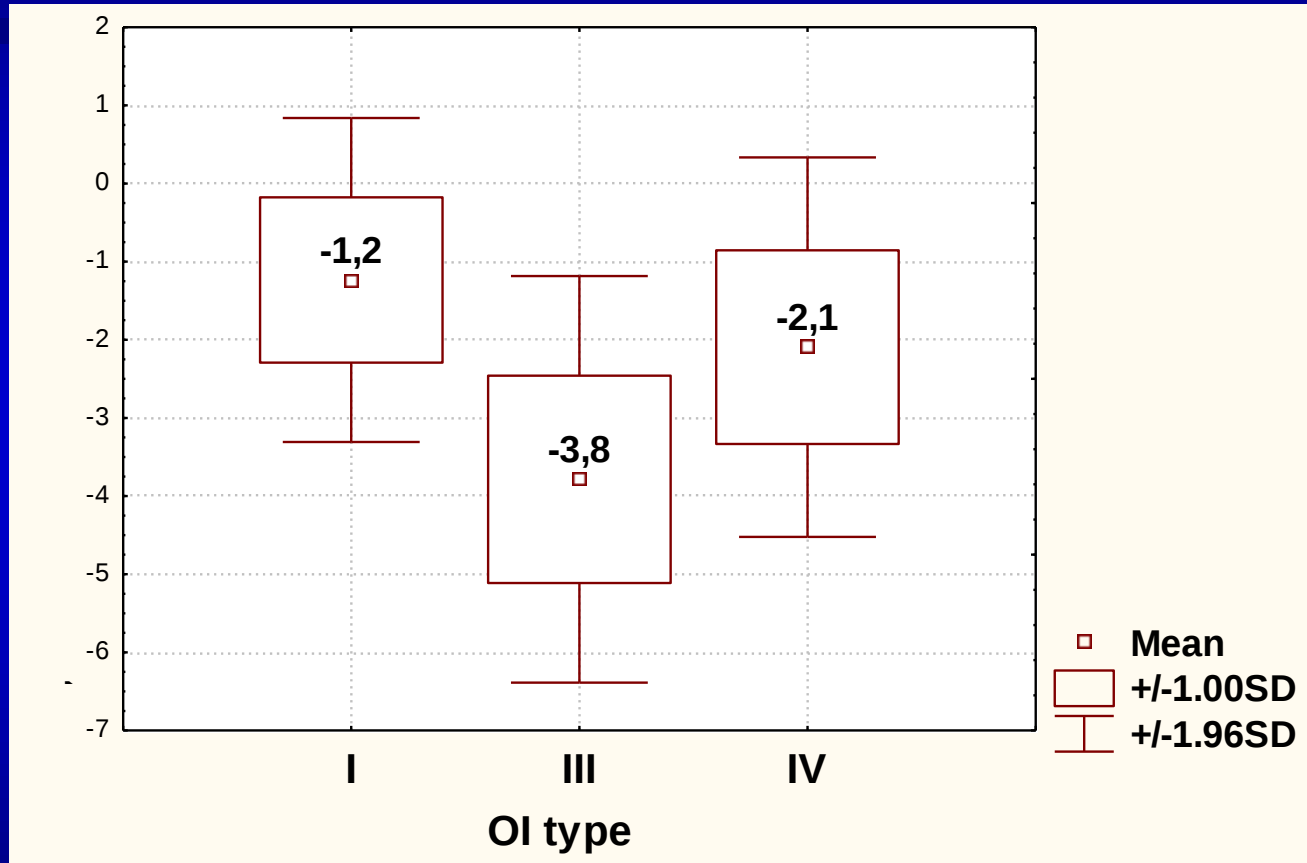


Inne objawy

- wady postawy: boczne skrzywienie kręgosłupa, zwiększona kifoza odcinka piersiowego
- drobna budowa ciała z zaburzonymi proporcjami i symetrią spowodowanymi deformacjami kończyn i tułowia
- obniżona wysokość ciała
- obniżona gęstość mineralna kości (ASBMR – OI ze zwiększoną gęstością mineralną)



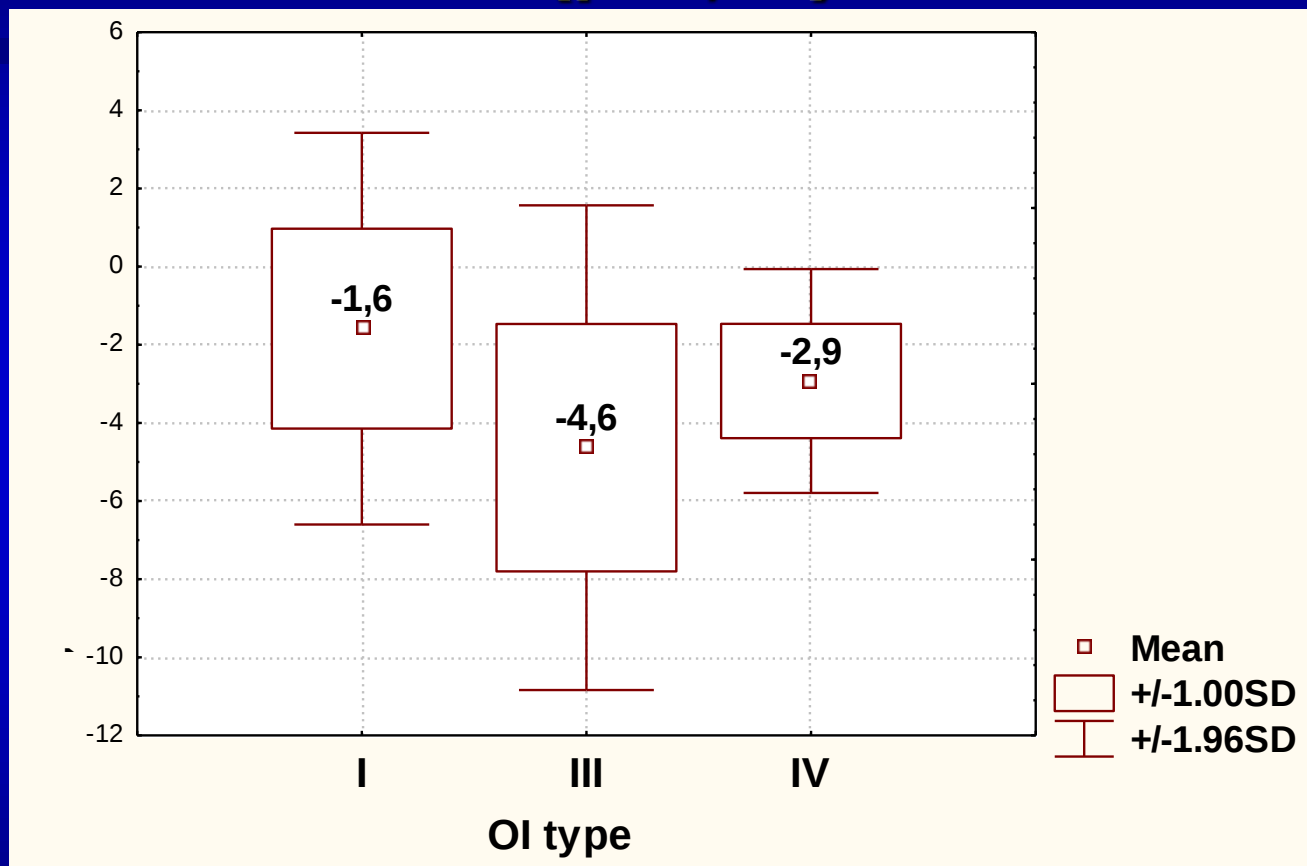
Gęstość mineralna kości w projekcji Total body w poszczególnych typach OI ($p=0,00005$)



Wyniki badań 83 pacjentów Kliniki
z rozpoznaniem OI

typ I – 34 dzieci, typ III – 30, typ IV – 19

Gęstość mineralna kości w projekcji AP Spine w poszczególnych typach OI ($p=0,05$)



Wyniki badań 83 pacjentów Kliniki
z rozpoznaniem OI

typ I – 34 dzieci, typ III – 30, typ IV – 19

Ogólnoustrojowe zaburzenia tkanki łącznej

- wiotkość stawów, więzadeł, osłabienie siły mięśniowej (ASBMR), nawracające zwichnięcia
- skłonność do przepuklin
- scieżczenie skóry
- skłonność do krwawień (!) i krwawych podbiegnięć, do tworzenia wybroczyn
- skłonność do tworzenia dużych blizn i bliznowców
- problemy ze strony układu oddechowego (!)
- problemy kardiologiczne (!)

(!) w/w objawy mogą być przyczyną przedwczesnego zgonu

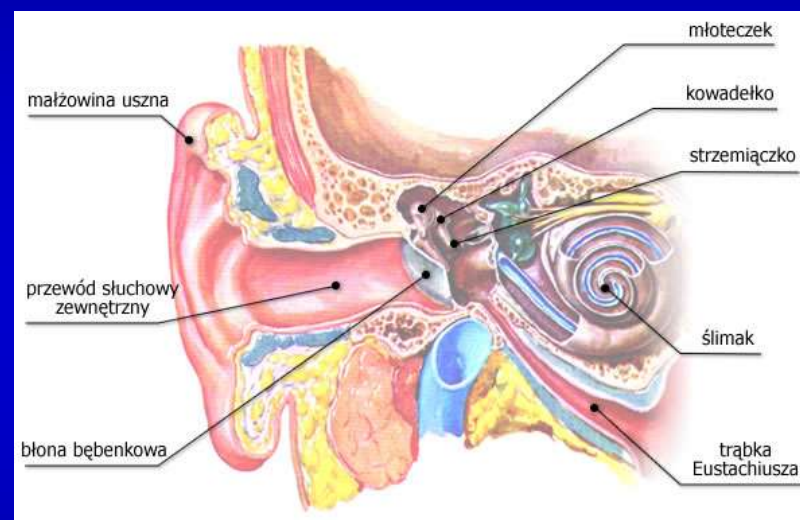
Narząd wzroku

- u 50%
- niebieskie zabarwienie twardówek
- większa przejrzystość i ścięczenie powodowane zmniejszoną ilością macierzy kolagenowej
- niepełnowartościowy kolagen
- bardziej wrażliwe na urazy
- astygmatyzm
- krótkowzroczność



Narząd słuchu

- po 20 r.ż
- upośledzenie słuchu jako skutek:
 - zmian naczyniowych
 - nieprawidłowej budowy kosteczek słuchowych
 - nieprawidłowości więzadeł utrzymujących kosteczki słuchowe i błony bębenkowe
 - unieruchomienia strzemiączka



Dentinogenesis imperfecta

- u 50%
- niepełne tworzenie zębiny
- uszkodzenia w uzębieniu mlecznym i stałym
- nadwrażliwość na wszelkie bodźce
- kolor szaro - brązowy lub bursztynowy
- skrócenie i zniekształcenie korzeni, cienkie, kruche szkliwo



Wrodzona łamliwość kości

- nie każdy chory przejawia wszystkie z wyżej wymienionych cech
- ich występowanie oraz nasilenie objawów zależy od typu wrodzonej łamliwości kości, który z kolei uwarunkowany jest określonym defektem genetycznym
- wg klasycznego podziału Sillence'a z 1979 roku wyodrębniono cztery typy osteogenesis imperfecta



Typ I

- najczęstsza i najłagodniejsza postać
- prawidłowa wysokość ciała
- całkowity brak lub niewielkie deformacje kości
- umiarkowana łamliwość
- upośledzenie słuchu
- błękitne zabarwienie twardówek
- **IA** - z prawidłową budową zębów
- **IB** - z dentinogenesis imperfecta
- dziedziczenie – zwykle autosomalne dominujące



Typ II

- najcięższa, letalna postać, w której dochodzi zazwyczaj do obumarcia płodu lub zgonu okołoporodowego
- nieliczne przeżywają dłużej
- skrajnie nasiloną łamliwość kości, znaczne deformacje i liczne złamania już wewnątrzmaciczne, dotyczące czaszki, kręgosłupa, żeber i kości długich
- zazwyczaj niska masa urodzeniowa
- kości czaszki są bardzo miękkie, możliwe jest makrogłowie
- kończyny dolne zniekształcone, ustawione w pozycji żaby
- klatka piersiowa jest zmniejszona, płuca niedorozwinięte
- twardówki intensywnie niebiesko lub szaro zabarwione
- przyczyną zgonu są najczęściej powikłania oddechowe lub sercowe



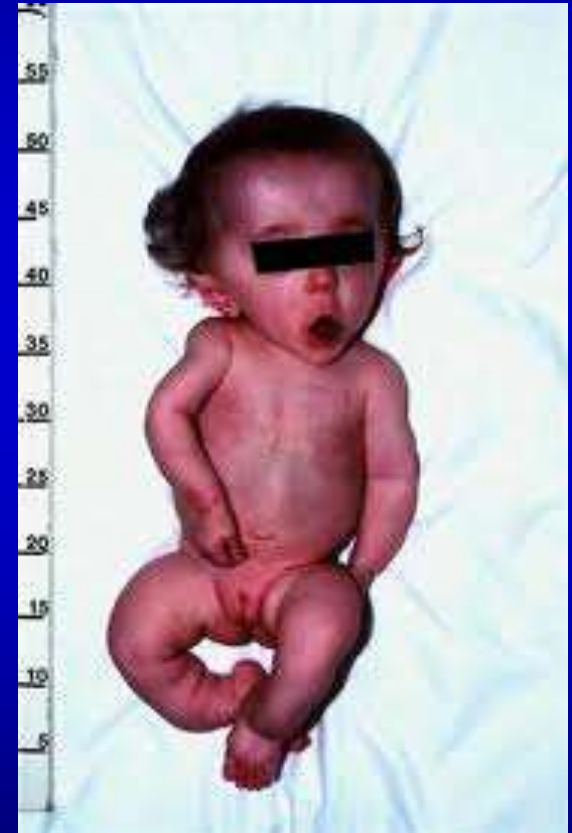
Typ II c.d.

- w obrazie radiologicznym występują skrócone i zdeformowane kości długie, pokryte zgrubieniami żebra, spłaszczone kręgi, bardzo słabo lub wręcz niewapnione kości czaszki
- genetyka:
 - mutacje de novo o dziedziczeniu autosomalnie dominującym
 - dziedziczenie autosomalnie recesywne (czasami w badaniach genetycznych można wykazać, iż jest to typ VII lub VIII)
 - mozaicyzm rodzicielski



Typ III

- postać postępująco – deformująca
- najcięższa odmiana u dzieci przeżywających poza okres noworodkowy
- złamania kości występują już w okresie prenatalnym
- głowa jest często duża, kości czaszki miękkie, twarz trójkątna
- postać ta w okresie okołoporodowym zwykle nie jest letalna, ale nawracające złamania i ciężkie, postępujące deformacje kości powodują niemożność chodzenia
- chore dzieci spędzają swoje życie na wózku inwalidzkim lub w pozycji leżącej, a ich zgon następuje często w dzieciństwie



Typ III c.d.

- niskorosłość
- osteoporoza
- boczne skrzywienie kręgosłupa
- znaczne, postępujące deformacje oraz duża łamliwość kości
- sercowaty lub trójkątny kształt czaszki
- upośledzenie słuchu
- prawidłowe lub jaśniejące z wiekiem błękitne twardówki
- **IIIA** - z prawidłowym uzębieniem
- **IIIB** - z dentinogenesis imperfecta
- dziedziczenie
 - autosomalnie dominujące
 - mutacje de novo
 - autosomalnie recesywnie (typ VII lub VIII)

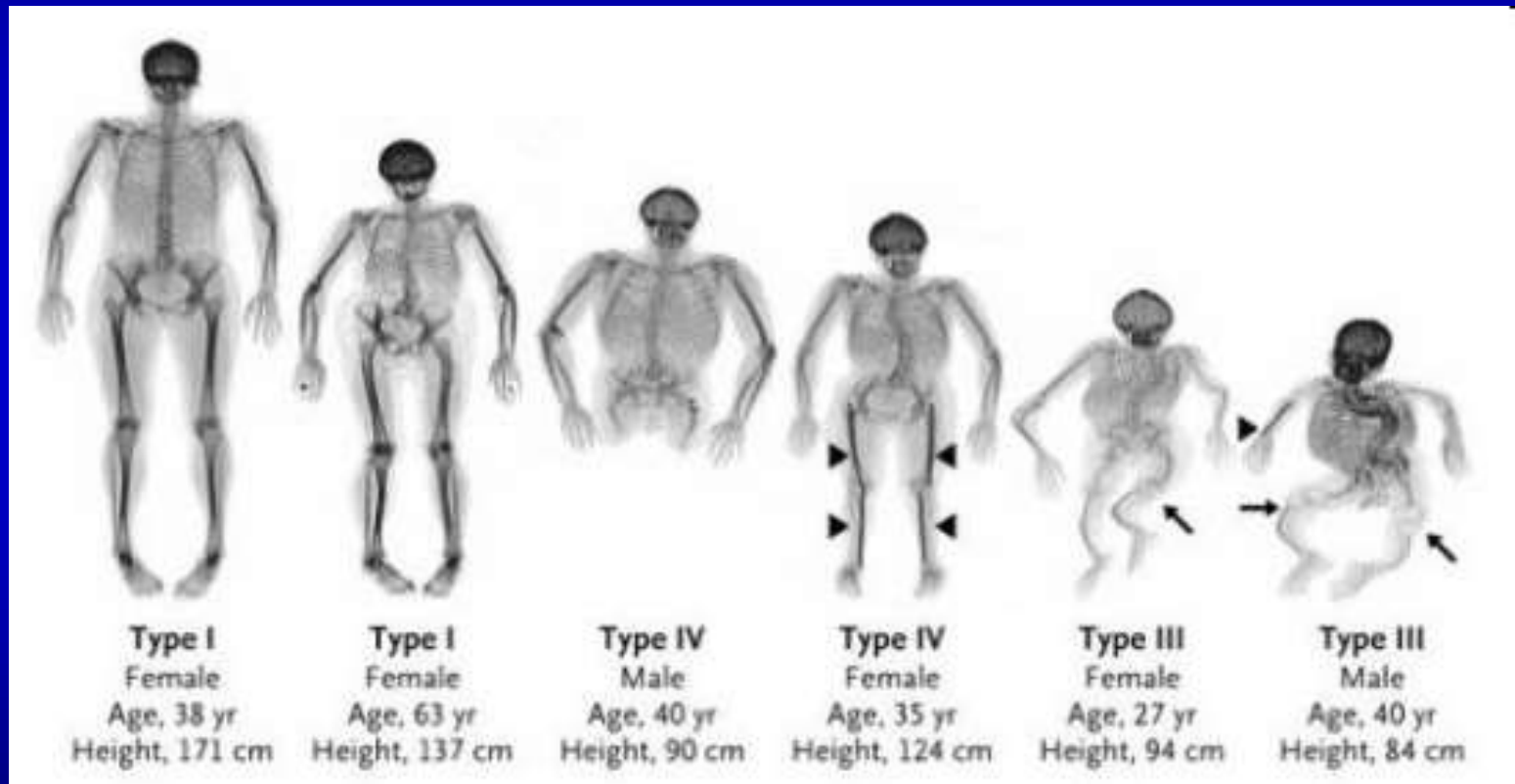


Typ IV

- typ średniociężki
- pośredni pomiędzy I a III
- złamania rozpoczynają się najczęściej po rozpoczęciu chodzenia
- zwykle brak upośledzenia słuchu
- najczęściej prawidłowe lub szare twardówki
- możliwa jest niskorosłość, wygięcie kości długich, skrócenie kości udowych i ramiennych, skolioza, wiotkość więzadeł
- **IVA** - z prawidłowym uzębieniem
- **IVB** - z dentinogenesis imperfecta
- dziedziczenie:
 - autosomalnie dominujące
 - mozaicyzm rodzicielski
 - dziedziczenie recesywne
 - wiele jest mutacji de novo



Wrodzona łamliwość kości – osoby dorosłe



Reeder J., Orwoll D. NEJM 2006

Nowe typy wrodzonej łamliwość kości

Nowsze opracowania, do wyżej wymienionych typów dodają kolejne, które **nie są** związane z defektem genu kolagenu

Typ V

- klinicznie podobny do IV
- charakteryzuje się przerastaniem kostniny w miejscu złamania oraz zwapnieniem błony międzykostnej pomiędzy kośćmi przedramienia, co ogranicza zakres supinacji i pronacji
- znamieny obraz histopatologiczny kości – włóknopodobny i brak prawidłowego utkania beleczkowego
- dziedziczenie jest autosomalne dominujące
- 2012r.- mutacja genu **IFITM5** (interferon induced transmembrane protein 5)



Typ VI

- objawy kliniczne podobne do typu IV
- w badaniu histopatologicznym stwierdza się nieprawidłowe blaszki kostne o budowie łusek
- dziedziczenie jest autosomalne dominujące lub recesywne
- mutacja genu **FKBP10/SERPINF1** kodującego glikoproteinę PEDF (pigment epithelium-derived factor)



Typ VII i VIII

Typ VII

- klinicznie podobny do typu II, III lub IV
- dziedziczenie jest autosomalne recesywne
- mutacja genu **CTRAP** (cartilage-associated protein gene).



Typ VIII

- klinicznie podobny do typu II lub III
- dziedziczenie jest autosomalne recesywne
- mutacja genu **P3H1 (LEPRE1)** (prolyl 3-hydroxylase 1 gene)



Typ IX, X, XI,...

Typ IX

- klinicznie podobny do typu II, III
- dziedziczenie jest autosomalne recesywne
- mutacja genu **PPIB**



Typ X

- klinicznie podobny do typu IV
- dziedziczenie jest autosomalne recesywne
- mutacja genu **SERPINH1**



Typ XI

- klinicznie podobny do typu II, III lub IV
- dziedziczenie jest autosomalne recesywne
- mutacja genu **SP7 (OSX)**

...?

Nowe spojrzenie

Z uwagi na to, iż ostatnie typy zostały wyodrębnione wyłącznie na podstawie badań molekularnych, wielu autorów uważa, iż klasyfikacja nie powinna być rozszerzana poza pierwszych 5-6 typów

International Nomenclature Committee for Constitutional Disorders of the Skeleton

(9th ISDS meeting Boston 2009, opublikowane Am J Med Gen 2011, 11th International Conference on OI Dubrovnik 2011)

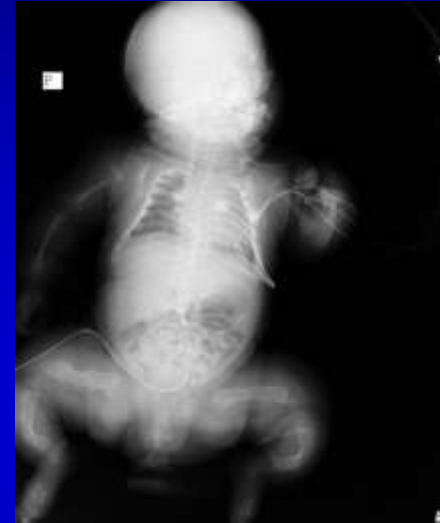


- Non-deforming OI with blue sclerae (I)
- Common variable OI with normal sclerae (IV)
- OI with calcification in inter-osseous membranes (V)
- Progressively deforming OI (III)
- Perinatally lethal OI (II)



Diagnostyka wrodzonej łamliwości kości

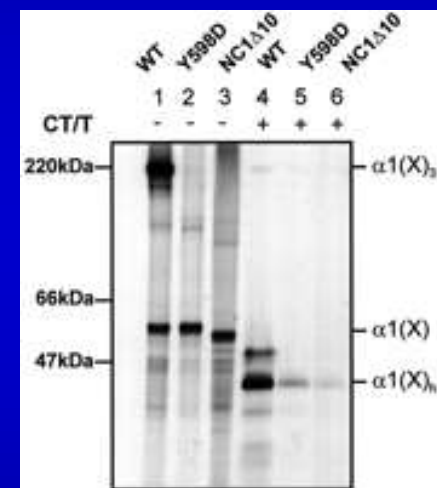
- Objawy kliniczne
- Zdjęcia rtg



- DXA (Z-score typowo od -1,0 do -3,0)
- Badania biochemiczne (markery obrotu kostnego, propeptyd prokolagenu - ilościowo)

Diagnostyka wrodzonej łamliwości kości

- Hodowla fibroblastów i analiza elektroforetyczna białek
- ↓ PEDF (pigment epithelium-derived factor) u pacjentów z OI t.VI (mutacja SERPINF1)



Diagnostyka wrodzonej łamliwości kości

■ Badania molekularne

- genów kolagenu COL1A1 i COL1A2 – opisano ponad 1000 wariantów mutacji (9 nowych wariantów stwierdzono w naszej klinice)
- innych genów OI, w tym recesywnych

European Journal of Human Genetics (2012) e1–e4; doi:10.1038/ejhg.2012.210
© 2012 Macmillan Publishers Limited All rights reserved 1018-4813/12
www.nature.com/ejhg



CLINICAL UTILITY GENE CARD

Clinical utility gene card for: osteogenesis imperfecta

Fleur S van Dijk^{*,1}, Raymond Dalglish², Fransiska Malfait³, Alessandra Maugeri¹, Agnieszka Rusinska⁴,
Oliver Semler⁵, Sofie Symoens³ and Gerard Pals¹

European Journal of Human Genetics advance online publication, 26 September 2012; doi:10.1038/ejhg.2012.210

Mutacje genu *COL1A1* u 10 pacjentów

Pacjent (nr)	Wiek/płeć	Liczba złamań	Z-score	Mutacja <i>COL1A1</i>
GP (1)	10/chł	7	-3,3	novel mutation P193L, del_C CCT-CTG Pro-Leu
SK (5)	9/dz	3	-1,8	novel mutation G164V, ins_T TGG-TGT Gly-Val
ZJ (6)	12/chł	5	-3,2	novel mutation P143R, CCC-CGC Pro-Arg
CP (15)	15/dz	4	-0,7	novel mutation ekson 8 del_C ins_TG, frame SH
KŁ (32)	7/chł	4	-2,1	novel mutation E29X, GAG-TAG__FR1, Glu-STOP,
SK (30)	11/dz	11	-1,2	novel mutation A498Q__fs_ GCA- CAG__FR10__del_C, Ala-Gln
GN (28)	5/dz	18	-7,1	novel mutation P670P__fs__, CCT- CCG__FR13__del_A, Pro-Pro rs72651634
ZS (31)	12/chł	7	-1,6	novel mutation P1008P__fs__, CCC- CCC__FR18__del__C, Pro-Pro
SB (33)	5/chł	4	-2,7	R415X, CGA-TGA_Arg-STOP, rs72648326
CA (41)	15/chł	4	-2,3	novel mutation K781R, AAG-AGG_Lys-Arg

Rusinska et al. ICCBH6, ESCEO13-IOF Ost Int 2013

Leczenie wrodzonej łamliwości kości

- brak leczenia przyczynowego
- cele leczenia objawowego
 - zmniejszenie ryzyka złamań
 - korekcja deformacji kostnych
 - zwiększenie gęstości mineralnej kości
 - zminimalizowanie bólu
 - zwiększenie mobilności i niezależności pacjenta



Leczenie

- Rehabilitacja
- Wibroterapia – platforma wibracyjna Galileo



Leczenie złamań i deformacji kostnych

- Zaopatrzenie ortopedyczne
- Leczenie operacyjne



Złoty standard u dzieci - pręty teleskopowe



Leczenie farmakologiczne

Suplementacja

- Preparaty wapnia
 - monitorowanie: kalciuria, usg nerek
- Preparaty witaminy D
 - monitorowanie: 25OHD



Bisfosfoniany w OI

- Leczenie antyresorpcyjne – bisfosfoniany off-label
 - pamidronian (pierwsze 2-4 lata najskuteczniejszy)
 - ryzedronian (1 rok najskuteczniejszy)
 - alendronian – FDA nie zaleca w OI
 - ibandronian
 - zoledronian
 - neridronian



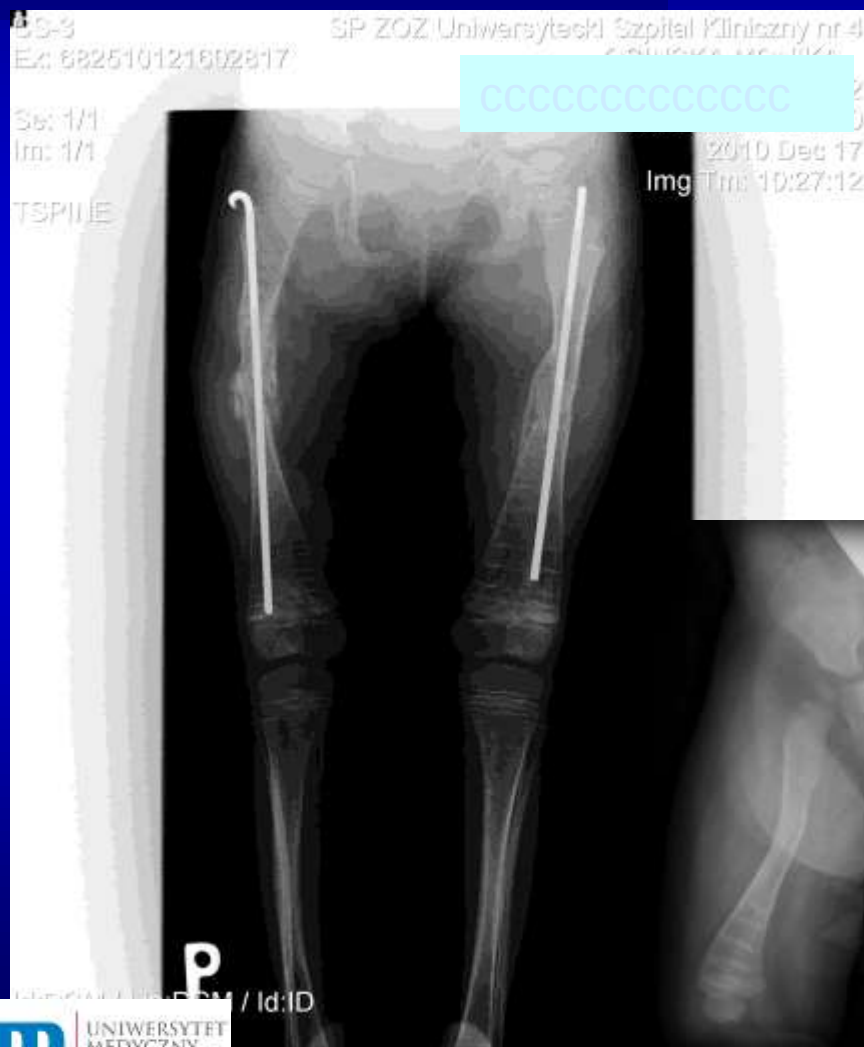
Pamidronian

- Farmakoterapia niestandardowa – zgoda pacjenta/rodziców
- Wlew i.v. 2-4 godz., kontrola kalcemii
- Schemat wg Glorieux i wsp., NEJM 1998
- Pełna dawka 3-5 lat, następnie do zakończenia wzrastania ½ dawki
- Po osteotomii odstęp 4 m-ce, przed - 48 godzin

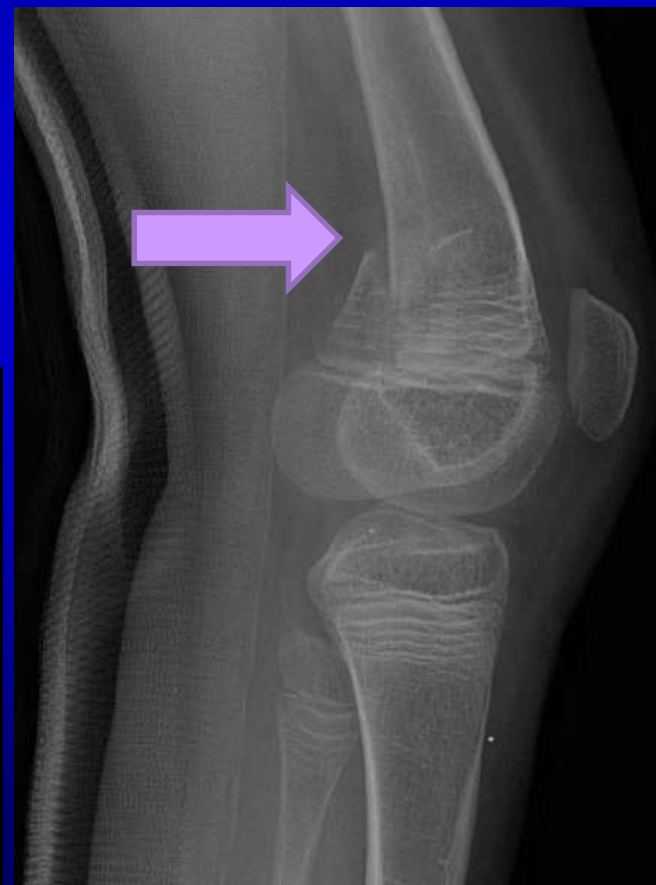


Wiek dziecka	Pierwszy cykl		Kolejne cykle	Odstępy między cyklami
	1 doba	2 i 3 doba	1-3 doby	
1 rok życia	0,25 mg/kg	0,5 mg/kg	0,5 mg/kg	2 miesiące
2-3 rok życia	0,38 mg/kg	0,75 mg/kg	0,75 mg/kg	3 miesiące
>3lat	0,5 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg	4 miesiące

Po leczeniu w rtg „zebra lines”



ASBMR Shapiro et. al



Ocena efektów leczenia u osób dorosłych

Metaanalizy

- Phillipi et al. 2008 (Cochrane) – poprawiają BMD, nie wiadomo jak wpływają na złamania
- Dwan et al. 2014 (Cochrane), Hald et al. 2014 – poprawiają BMD, ale nie wiadomo czy zmniejszają częstość złamań
- Shi et al. 2015 – zmniejszają częstość złamań u dzieci, ale nie u dorosłych
- **ASBMR** Shapiro et al.

Badania kliniczne u dorosłych

Type of study	Study medication	Study period	Treatment arm (n)	n	Mean age (s.d.)	No fracture (n (%))	At least one fracture (n (%))	Outcome, mean % change LS BMD (s.d.)	Mean % change total hip BMD (s.d.)
Double-blinded, placebo-controlled RCT	Oral alendronate vs placebo	36 months	Treatment	31	36 (12)	21 (67.7)	10 (32.3)	10.1 (9.8) ^{a,b}	3.3 (0.5) ^{a,b}
			Placebo	33	37 (12)	22 (66.7)	11 (33.3)	0.7 (5.7)	-0.3 (0.6)
Double-blinded, placebo-controlled RCT	I.v. neridronate vs no treatment	12 (24) months	Treatment	31	35.1 (7.1)	30 (96.7)	1 (3.3)	3.0 (4.6) ^{a,c}	4.3 (3.9) ^{a,c}
			No treatment	15	34.7 (9.3)	13 (86.6)	2 (15.4)	-0.8 (7.7)	-0.5 (5.2)
Prospective non-randomized	I.v. zoledronic acid every 6 months	36 months	Treatment	10	37 (12)	10 (100.0)	0 (0)	13.9 ^b	3.8 ^{a,d}
Observational, non-randomized	I.v. pamidronate, oral alendronate, and oral risedronate	<161 months	Pamidronate	28	42.2 (12.1)	NA	NA	4.3 (2.5) ^{b,e} -15.9 (8.0) ^{b,f}	NA
			Alendronate	10	35.1 (9.9)	NA	NA	3.1 (2.8) ^{b,e,g} -6.2 (3.6) ^{b,f,g}	NA
			Risedronate	17	40.0 (9.1)	NA	NA	3.1 (2.8) ^{b,e,g} -6.2 (3.6) ^{b,f,g}	NA
Retrospective cohort study	Alendronate, risedronate, zoledronic acid, and rhPTH	<1-9 years	Not treated	35	38.2 (11.6)	NA	NA	NA	NA
			Bisphosphonate	10	32.3 (14.1)	2 (20.0)	8 (80.0)	Median, 15.1 (range 6.9-43.7)	NA
			rhPTH	2	32.5 (16.3)	0 (0)	2 (100.0)	27.2-40.3	NA
Prospective, observational study	Risedronate	24 months	Risedronate	27	39 (range 18-76)	13 (48.1)	14 (51.9)	3.8 ^{a,d}	-1.8

Nowe terapie ?



- Denosumab (Semler et al. 2012)
- Teriparatyd (Orwoll et al. 2014)
- Hormon wzrostu +bisf (Antoniazzi et al. 2010)
- Przeciwciała p/sklerostynie (ASBMR – myszy)
- Raloksyfen (ASBMR – myszy)
- Białko wiążące receptora aktywiny A (ASBMR – szczury)

- Terapia komórkowa (ASBMR – myszy)
 - Horwitz E.M. i wsp. 1999 r. - przeszczep komórek macierzystych szpiku (prekursorów m.in. osteoblastów) - 3 dzieci
 - 1999 r. – przeszczep MSC przez żyłę pepowinową do płodu w 32 hbd
- Terapia genowa
 - Chamberlain J.R. i wsp. 2004 r. - modyfikacja komórek macierzystych pacjenta poza jego organizmem (zablokowanie wadliwego genu) i następnie podanie komórek choremu - 2 pacjentów

Monitorowanie

- opieka interdyscyplinarna

- Monitorowanie farmakoterapii: Ca, usg nerek, 250HD co 3-6-12 m-cy (dawkowanie leków na kg masy ciała)
- Badanie fizykalne, ocena masy i wys., rutynowe badania laboratoryjne con. 1x w roku
- DXA 1x w roku
- Ortopeda con. 1x w roku
- Specj. rehabilitacji con. 1x w roku
- Stomatolog con. 1x w roku
- Ocena wzroku i słuchu co 2-3 lata
- ECHO serca
- Ocena funkcji płuc



Dziękuję

