

## TRATAMENTUL CU BIFOSFONAȚI ÎN OSTEOGENESIS IMPERFECTA LA COPIL

Alina Murgu<sup>1</sup>, Roxana Crețu<sup>2</sup>, Adnana Jaramani<sup>2</sup>, Elena Macsim<sup>3</sup>,  
Ana Maria Chiforeanu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinica 2 Pediatrie, Spitalul Clinic de Urgențe „Sf. Maria”,  
Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași

<sup>2</sup>Secția Ortopedie Pediatrică, Spitalul Clinic de Urgențe „Sf. Maria”, Iași

<sup>3</sup>Secția Radiologie, Spitalul Clinic de Urgențe „Sf. Maria”, Iași

### REZUMAT

Osteogenesis imperfecta (OI) reprezintă un grup de tulburări rare, congenitale, ale țesutului conjunctiv, caracterizate în principal prin fragilitate osoasă importantă, tulburări cauzate de mutații ale colagenului. Prezentăm comparativ cazul a 2 pacienți diagnosticați cu diferite tipuri de OI. Scopul studiului a fost de a compara eficiența tratamentului cu bifosfonați asociat tratamentului chirurgical al fracturilor cu impact asupra calității vieții bolnavului.

**Cuvinte cheie:** osteogenesis imperfecta, bifosfonați, copil

### INTRODUCERE

Osteogenesis imperfecta (OI) reprezintă un grup de tulburări rare, congenitale, ale țesutului conjunctiv, cu transmitere prioritar autozomal dominantă, având ca și caracteristică comună fragilitatea osoasă excesivă, cauzată de mutații ale colagenului tip I (1), la nivelul genelor alfa 1 și alfa 2, care codifică lanțurile de procologen tip I alfa 1 și respectiv alfa 2 (2,3).

#### Cazul 1

Nou-născut, de sex masculin internat în prima zi de viață în secția de chirurgie pentru fractură bilaterală proximală femurală (Fig. 2). A fost născut pe cale naturală, în prezentație craniană, la vârsta gestațională de 38 de săptămâni, cu o greutate la naștere de 3.200 g, cu o adaptare bună la viața extrauterină, fără incidente. Sarcina nu a fost dispensarizată. Nu a existat istoric de tendință la fracturări în familie și nici un istoric familial de copil cu fracturi la naștere. Pe durata spitalizării, pacientul a prezentat episoade de fracturi spontane fără deplasare, după mobilizări minime, care au fost tratate conservator folosind

imobilizarea segmentelor afectate (Fig. 3): antebrăț stâng (Fig. 4), humerus stâng (Fig. 1) și gambă bilaterală (Fig. 2). Examenul clinic și cel oftalmologic obiectivează aspectul de sclere albastre (Fig. 5).



FIGURA 1. Fractură diafizară distală humerus

### INVESTIGAȚII

Ca total – 7,17 mg/dl (VN: 8,4-11), Ca ionic – 4,25 mg/dl (4,3-5,3), P – 4,29 mg/dl, FA – 691 U/L

Adresa de corespondență:

Alina Murgu, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Str. Universității nr. 16, Iași

E-mail: mail-anamaria.chiforeanu@yahoo.com



**FIGURA 2.**  
Fractură diafizară  
femur și tibie



**FIGURA 3.** Imobilizare gipsată



**FIGURA 4.**  
Fractură  
radius și  
olecran

(VN: 40-600), CPK – 238 U/L (VN: 24-225), LDH – 446 U/L (VN:300-600), PTH seric – 22 pg/ml (15-65), TGP – 18U/L (VN: 5-38), TGO – 46 U/L (5-35), uree – 25 mg/dl (VN:10-40), creatinina serică – 0,43 mg/dl (VN:0,4-1,0), calciurie – 65,87 mg/24h (VN: 100-320), creatinina urinară: 57 mg/dl (VN: 90-300), fosfor urinar: 290 mg/24h (400-



**FIGURA 5.** Sclere albastre

1300), glicemie – 88 mg/dl, IgG, IgA, IgM – valori normale, osteocalcin – 28 ng/ml (24-70), 1,25 – (OH)<sub>2</sub> – Vitamina D3 – 45 pg/ml (VN: 29-100), test boli lizozomale – pentru boala Gaucher – negativ, timpanograma, EKG – aspect normal, ecocardiografie – foramen ovale permeabil, osteodensitometrie initiala – scor Z: valori normale.

**Examenul genetic a confirmat diagnosticul de osteogenesis imperfecta tip III.**

Pacientul a început tratamentul cu un aport regulat de calciu, suplimentar unui aport suficient de vitamina D3.

Până în prezent, la vârsta de 2 ani, pacientul a avut 12 internări, cu un număr total de 21 de fracturi, incluzând 13 fracturi femurale, 4 fracturi tibiale, 2 fracturi de antebrăț și 2 fracturi la nivelul humerusului, mai ales iterative, care au rezultat în urma unor traumatisme minime. Pe durata monitorizării s-a obiectivat radiologic osteoporoză scheletală difuză. În acest caz, terapia cu bifosfonați nu a fost disponibilă, iar tratamentul corect cu calciu și vitamina D3 a evidențiat efecte reduse asupra ameliorării ratei fracturilor. Pe parcursul monitorizării bolnavul nu a asociat decât rare intercorențe infecțioase respiratorii virale și un episod de infecție urinară. În evoluție bolnavul prezintă atitudine vicioasă a membrilor afectate, cu deformarea acestora în valgum (Fig. 6,7), important handicap locomotor și cifoscolioză secundară compensatorie (Fig. 8) deformărilor membrilor inferioare.

## Cazul 2

Pacient de sex masculin, în vârstă de 23 de luni, a fost internat în secția de ortopedie pediatrică pentru o fractură femurală, apărută după un traumatism minor. Anamnezic a prezentat două fracturi de femur (Fig. 10, 11) și peroneu în ultimele 8 luni, rezultate după mobilizări minime, care au ridicat sus-



**FIGURA 6,7.** Deformarea în valgus a membrelor inferioare



**FIGURA 8.** Cifoscolioză

piciunea unei afecțiuni osoase. Examenul clinic a evidențiat sclere aparent albastre (Fig. 9).

Este al doilea copil al unui cuplu sănătos (mama – 25 de ani, tata – 29 de ani), fără istoric intrafamiliar



**FIGURA 9.** Sclere aparent albastre



**FIGURA 10.** Fracturi iterative femur



**FIGURA 11.** Imobilizare gipsată a fracturii de femur

de malformații congenitale, genetice sau tulburări de reproducere. Sarcina a fost supravegheată, lipsită de evenimente, iar pacientul a fost născut natural, în prezentație craniană, la termen, cu o greutate și talie în limite normale.



FIGURA 12, 13. Deformare în varum a membrelor inferioare



FIGURA 14. Scolioză secundară

## INVESTIGAȚII

Ca total – 10,50 mg/dl (VN: 8,4-11), Ca ionic – 4,56 mg/dl (VN:4,3-5,3), P – 4,62 mg/dl, FA – 230U/L, CPK – 200 U/L, LDH – 446 U/L (VN: 300-600), PTH seric – 18 pg/ml (15-65), TGP-13

U/L (VN: 5-38), TGO-22U/L (VN: 5-35), uree – 23 mg/dl, clearance creatinină – 64,54 ml/min (VN: 75-125), calciurie – 35,87 mg/24h (VN: 100-320), creatinina urinară: 49 mg/dl (VN: 90-300), fosfor urinar: 283 mg/24h (400-1300), glicemie – 90 mg/dl, IgG, IgA, IgM – valori normale; osteocalcin – 25 ng/ml (24-70), test boli lizozomale pentru boala Gaucher – negativ, timpanograma, EKG – aspect normal, **ecocardiografie – defect septal atrial ostium secundum și coarctăție largă de aortă**; osteodensitometrie scor Z-1,7 la membrele inferioare, scor Z-0,6 la membrele superioare. Examenul genetic a stabilit diagnosticul de osteogenesis imperfecta tip I.

Până în prezent, la vârsta de 6 ani, pacientul a avut un număr total de 13 fracturi, 12 fracturi femurale și o fractură de peroneu. Tratament – acid nerindronic, 2 mg/kg, iv, 1 administrare la interval de 3 luni interval, timp de 2 ani, între vârsta 2-4 ani, care a crescut rezistența osoasă (osteodensitometrie normalizată) și a redus la minimum rata fracturilor prevenind totodată eventuale deformări severe ale oaselor lungi. Astfel, în perioada tratamentului cu bifosonați, rata fracturilor a scăzut la 3 vs 7 după întreruperea tratamentului. Ritmul creșterii staturponderale a fost normal pe toata perioada monitorizată.

## DISCUȚII

Osteogenesis imperfecta (OI) reprezintă o provocare clinică și de tratament complexă care se exprimă, pe lângă fragilitate osoasă importantă cu susceptibilitate crescută la fracturi, prin tulburări de coagulare a sângelui și obstrucția căilor respiratorii, anomalii cardiovasculare și întârziere în vindecarea plăgilor (4-7). Fizioterapia, reabilitarea și chirurgia ortopedică sunt pilonii de management în OI. Scopul terapiei multimodale este de a maximiza mobilitatea și capacitățile funcționale locomotorii (8) și, de asemenea, de a asigura o calitate cât mai normală a vieții pentru pacient. În prezent, pentru tratamentul tuturor tipurilor de OI sunt administrați pe scară largă bifosonați (oral sau iv) și agenți antiresorbtivi puternici. Studiile clinice la copil au evidențiat eficacitatea tratamentului cu bifosonați prin îmbunătățirea densității osoase și ameliorarea simptomelor clinice (9). Deși bifosonații nu sunt un remediu pentru OI, reprezintă un adjuvant eficient pentru terapia acesteia. Bifosonații au evoluat în timp de la compusul inițial aminobisfosfonates la compuși de generația a 2-a și a 3-a, cum ar fi pamidronat, alendronat și risedronat (4). În cazul nostru pacientul 2 a primit

acid nerindronic, 2 mg/kg, iv, 1 administrare la interval de 3 luni interval, timp de 2 ani. Tolerabilitatea digestivă de bifosfonați pe cale orală este slabă și experiența cu utilizarea sa la copii este foarte limitată. Pentru a facilita absorbția, care este mai mică de 1% din doza administrată, bifosfonații trebuie administrați în condiții de repaus alimentar cu o cantitate suficientă de apă (10). În prezent, există două opțiuni farmacologice pentru creșterea masei osoase: creșterea activității osteoblastice cu analogi ai hormonului paratiroidian sau scăderea activității osteoclastice cu bifosfonați (11). Experiența cu bifosfonați la copii este limitată, deși există un număr tot mai mare de publicații care prezintă utilitatea lor în mai multe boli metabolice cu impact osos inclusiv OI, prin faptul că bifosfonați sunt stocați și activitatea biologică are efect cel puțin 2 ani după întreruperea tratamentului prin îmbunătățirea densității minerale osoase, a mobilității, reducerea incidenței fracturilor și implicit a durerii osoase cronice, precum și a markerilor biochimici

ai resorbției osoase. Efectele adverse sunt limitate față de adult în cele mai multe cazuri în primele 1-3 zile de la inițierea tratamentului, se semnalează febră, stare generală influențată, durere abdominală, vărsături, durere musculo-scheletală. Hipofosfate-mia asimptomatică, hipomagnezemia și hipocalcemia care cresc riscul de tetanie sunt rare și pot fi prevenite prin suplimentarea cu calciu și vitamina D (12). În cazul nostru tratamentul a fost bine tolerat, nu au fost detectate efecte biologice sau clinice secundare. În prezent în România nu sunt disponibile formule de bifosfonați cu administrare la vârsta pediatrică.

## CONCLUZII

Asocierea tratamentului cu bifosfonați la bolnavii cu vârstă pediatrică diagnosticați cu OI reprezintă o opțiune terapeutică eficientă demonstrată de ameliorarea ratei fracturilor, a densității osoase și implicit a calității vieții acestora.