



## Alendronato efficace nell'osteogenesi imperfetta

**Data** 06 ottobre 2005  
**Categoria** pediatria

Un trattamento orale con alendronato protratto per 4 anni migliora significativamente l'aspetto istologico e clinico dei bambini con osteogenesi imperfetta.

Sono stati studiati nove bambini e sette bambine affette da osteogenesi imperfetta di grado moderato o severo, di età media pari a 9,5 anni cui è stato somministrato alendronato per os per una media di 4 anni. L'incidenza di fratture è diminuita e in più della metà dei pazienti la capacità deambulatoria è migliorata. La densità minerale ossea è migliorata, e è stato osservato con un ripristino di corpi vertebrali collassati. La calciuria e i markers di riassorbimento osseo sono diminuiti significativamente. Le biopsie delle creste iliache hanno mostrato un'espansione della spongiosa midollare con numerose cellule multinucleate. Il trattamento è risultato ben tollerato.

Fonte: J Pediatr Orthop. 2005;25(5):607-612

Commento di Luca Puccetti

L'osteogenesi imperfetta (O.I.) è una malattia ereditaria che provoca accentuata fragilità delle ossa. Le persone affette da OI subiscono fratture apparentemente spontanee, o in seguito a traumi lievi, e le loro ossa possono subire delle deformazioni.

Si conoscono 4 tipi principali di O.I. (secondo la classificazione proposta da David Sillence nel 1979), ma bisogna tenere presente che il tipo di sintomi e la loro gravità sono estremamente variabili da una persona all'altra, e spesso la classificazione in una di queste categorie può essere riduttiva. Inoltre i tipi principali comprendono sottotipi in base alla presenza o meno di alcune caratteristiche.

**Tipo I (forma tarda o di Lobstein)** È la forma più lieve, più comune ed anche quella che presenta i sintomi più omogenei, perché il difetto biochimico di base consiste in una ridotta produzione di collagene I che però non è qualitativamente alterato. I bambini affetti da O.I. tipo I generalmente cominciano a presentare fratture quando iniziano a camminare. Le fratture si ricompongono velocemente, e se vengono ben curate non danno luogo a deformazioni gravi. Le sclere sono spesso di colore azzurrognolo (a causa della scarsità di collagene, che lascia trasparire i tessuti più scuri che stanno sotto). La statura è appena più bassa della media. I problemi uditivi (ipoacusia o sordità) sono frequenti e tendono a comparire in età adulta. Altri sintomi a volte presenti sono scoliosi, lassità dei legamenti e disturbi alle valvole cardiache (insufficienza mitralica e aortica). La frequenza delle fratture rimane costante durante l'infanzia e si riduce dopo l'inizio della pubertà; può eventualmente aumentare di nuovo dopo la menopausa nelle donne e più tardivamente negli uomini.

**Tipo II (forma precoce o forma letale di Vrolik)**. È la forma più grave. I neonati hanno ossa fragilissime e nascono già con fratture alle ossa lunghe, originatesi durante la gravidanza. La gabbia toracica è ristretta e le sclere (il "bianco" degli occhi) sono di colore blu. La maggior parte di questi neonati purtroppo muore a breve tempo dalla nascita.

**Tipo III**. È di gravità intermedia fra la forma II e IV. La statura è molto bassa, le ossa lunghe sono deformate, i denti sono spesso fragili e si cariano presto perché anche il tessuto dentale, costituito da collagene, può risultare alterato (dentinogenesi imperfetta). In alcuni casi le ossa possono essere molto deboli e rendere difficile (se non impossibile) la deambulazione.

**Tipo IV**. È di gravità intermedia fra la forma III e la forma I. La statura è generalmente piuttosto bassa, le ossa lunghe moderatamente deformate, è presente dentinogenesi imperfetta e può comparire ipoacusia o sordità in età adulta. Di solito le deformità scheletriche sono moderate e non compromettono la deambulazione autonoma.

In mancanza di una diagnosi di O.I., alcuni bambini con fratture multiple inspiegabili sono stati scambiati per bambini maltrattati ed i loro genitori hanno perfino rischiato problemi giudiziari, che naturalmente si sono risolti al momento della diagnosi di O.I.

Le cause consistono in mutazioni di due geni situati sui cromosomi 7 e 17, responsabili della produzione del collagene. Le mutazioni sono di vari tipi e possono comportare alterazioni della proteina collagene più o meno gravi, a seconda della loro natura molecolare e della loro posizione all'interno di uno o dell'altro dei due geni collagenici. Per questo la O.I. può presentarsi in diverse forme, a seconda del tipo di alterazione genetica.

Esistono casi familiari e sporadici. Le forme meno gravi (tipo I e IV) hanno talvolta carattere familiare e si trasmettono geneticamente secondo modalità autosomica dominante. I casi sporadici (cioè la nascita di figli malati da genitori sani) riguardano particolarmente le forme più gravi (tipo II e III). Nei casi sporadici, l'alterazione genetica (mutazione) che causa la malattia non era presente nel patrimonio genetico dei genitori ma si è verificata al momento della formazione delle cellule germinali (spermatozoi o ovuli). Nei casi sporadici, per gli stessi genitori la possibilità di avere un altro figlio malato è bassa e simile a quella di tutte le altre coppie sane.

La diagnosi viene posta in base a criteri clinici ed attraverso esami radiologici. Esiste anche un test biochimico (che solo



alcuni laboratori effettuano) che permette di valutare le alterazioni del collagene su un piccolo pezzo di pelle prelevato al paziente. La diagnosi differenziale è con condizioni che possono presentare sintomi simili, come i deficit nutritivi, alcuni tumori, alcune malattie ereditarie (come la condrodiplosia e l'ipofosfatasi) e perfino i maltrattamenti infantili. La diagnosi prenatale si può effettuare tramite l'ecografia, fra la 15a e la 20a settimana di gravidanza. L'esame del DNA è possibile nei casi familiari, o comunque quando sia già stata identificata l'alterazione genetica nel congiunto affetto. Generalmente soggetti OI non imparentati hanno sempre difetti genetici diversi, per questo gli aspetti clinici sono molto eterogenei.

Non esiste attualmente un trattamento risolutivo. Il presente studio, conferma evidenze sporadiche precedenti e, se i risultati verranno confermati mediante studi dal disegno più robusto, potremo disporre di una terapia in grado di cambiare la storia naturale della malattia e non solo di attenuarne l'impatto fisico o psicologico.

#### BIBLIOGRAFIA

Antoniazzi F, Mottes M, Fraschini P, Brunelli PC, Tatò L. Osteogenesis Imperfecta: practical treatment guidelines. *Paediatric Drugs* 2000; 2:465-488. Devogelaer JP. New uses of bisphosphonates: osteogenesis imperfecta. *Curr Opin Pharmacol* 2002; 2:748-753.

Bernehall Claesson I, Brodin J. What families with children with brittle bones want to tell. *Child Care Health Dev* 2002; 24:309-315.

Fonte: M. Mottes, Università degli Studi di Verona, Dipartimento Materno Infantile, Biologia-Genetica accesso a [www.Telethon.it](http://www.Telethon.it) 06/10/05