

Osteogenesis Imperfecta (OI)

En oversiktsartikkel

Jarle Marvik



Prosjektoppgave ved Det medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO (UiO)

04.10.2013

© Jarle Marvik

2013

Osteogenesis Imperfecta (OI) – En oversiktsartikkel

<http://www.duo.uio.no/>

II

Abstract

Background: Osteogenesis imperfecta (OI), also called “brittle bone disease”, or Lobstein syndrome, is a rare, connective tissue disorder, characterized by bone fragility and low bone mass, with a broad spectrum of clinical expression. Most medical students and doctors have poor knowledge of OI. In this review, I have tried to answer the following question: What is OI? The focus of my thesis has been on epidemiology, etiology, clinical manifestations, classification, diagnosis and management of OI.

Material and method: The review is based on a study of recommended literature by my supervisor Erik Fink Eriksen and the references listed there, information from TRS National Resource Centre of Rare Disorder, a systematic search in McMaster PLUS with the keywords “osteogenesis imperfecta”, and several unsystematic searches in PubMed with different keywords.

Results: Here are the highlights:

- In Norway there are approximately 300 people with OI.
- Most cases of OI are caused by mutations in one of two genes, COL1A1 and COL1A2, encoding the alpha chains of type 1 collagen, the major protein of the bone extracellular matrix, and have autosomal dominant inheritance.
- Clinical manifestations of OI include bone fragility and deformity, growth retardation, blue sclerae, dentinogenesis imperfecta, hearing loss, muscle fatigue, joint hypermobility, skin changes, bleeding tendency and cardiopulmonary involvement. These appear in different combinations, and severity varies widely.
- OI is classified into different subtypes, based on genetic, radiographic and clinical characteristics. OI type I (mild OI) is most common.
- Diagnosis of OI is primarily clinical. However, testing of genomic DNA (sequencing) for mutations in COL1A1 and COL1A2, may be very helpful.

- All patients with OI should undergo regular surveillance for potential complications. Treatment requires a coordinated, multidisciplinary team approach and consists of physical therapy, orthopaedic surgery and medications. Bisphosphonates are at present the only medications with documented positive effects. Some medical centres, like TRS, specialize in treating OI.

Discussion and conclusion: Much progress has been made on OI during the last years. The introduction of bisphosphonates was clearly an improvement in treatment, but it does not constitute a cure. Stem cell therapy or gene-based therapy may be an answer in the future.

Innholdsfortegnelse

1	Innledning.....	1
2	Materiale og metode.....	2
3	Resultater.....	4
3.1	Epidemiologi	4
3.2	Etiologi	4
3.3	Symptomer og funn	10
3.4	Klassifikasjon	15
3.5	Diagnostikk.....	21
3.5.1	Differensialdiagnoser	28
3.6	Oppfølging og behandling	32
3.6.1	Bisfosfonatterapi	39
3.6.2	Eksperimentelle behandlinger	46
4	Diskusjon og konklusjon.....	48
	Litteraturliste	49

1)	Oppbygningen av kollagen.	6
2)	Nye OI-gener.	9
3)	Wormian bones.	11
4)	Basilær invaginasjon (BI).	12
5)	Blåe sclerae.	13
6)	Dentinogenesis imperfecta (DI).	13
7)	Leddhypermobilitet.	14
8)	Tabell over de ulike OI typene.....	17
9a)	Pasienter med OI type I.....	19
9b)	Perinatal OI type II.....	19
9c)	Pasient med OI type III.	20
9d)	Pasient med OI type IV.....	21
10a)	Røntgenbilde som viser fraktur.	22
10b)	Røntgenbilde som viser osteopeni.	23
10c)	Røntgenbilde som viser skjelettdeformiteter.	23
11)	Røntgenskjema.....	24
12)	Forslag til diagnostisk flyt.	25
13)	Histologiske abnormaliteter ved OI.	26
14)	Beinlamelleringsmønsteret til OI typene I-V, sett under polarisert lys.	27
15)	Røntgenbilde av et barn med rakitt.	29
16)	Pseudofraktureer ved osteomalasi.	30

17) Tabell over andre sjeldne tilstander som påvirker skjelettet og som kan likne på OI.	31
18) TRS-bilde.....	34
19) Sheffield teleskopnagle.....	37
21) Generisk struktur av pyrofosfat og bisfosfonat med funksjonelle domener.....	40
22) Virkningsmekanismen til bisfosfonater.....	40
23) Beinbiopsi før og etter bisfosfonatbehandling.....	41

1 Innledning

Osteogenesis imperfecta (OI), også kalt «brittle bone disease», eller Lobsteins syndrom, er en sjelden, arvelig bindevevssykdom, kjennetegnet av beinskjørhet og nedsatt beintetthet, med et bredt klinisk spekter (1).

De fleste medisinstudenter og leger har lite kunnskap om OI. OI blir kanskje nevnt i forbifarten i en forelesning, eller kanskje det står noen få setninger om den i en av lærebøkene, men det er sjelden man kommer noe særlig nærmere inn på OI enn det.

Jeg fikk først høre om OI fra noen bekjente, der både moren og de to barna hennes har OI. De har fortalt meg en del om OI som jeg synes har vært ganske interessant, og da jeg oppdaget at vi skulle skrive en prosjektoppgave i medisinstudiet, tenkte jeg dette var en god mulighet for å fordype meg enda mer i sykdommen. Derfor valgte jeg å skrive om OI. Forhåpentligvis vil også andre kunne dra nytte av denne oppgaven.

Problemstillingen min var følgende: Hva vet vi om OI? Dette har jeg forsøkt å besvare ved å gjøre en litteraturstudie av den informasjonen som i dag fins om OI, og skrive en oversiktsartikkel ut fra dette. Jeg har lagt mest vekt på epidemiologi, etiologi, symptomer og funn, klassifikasjon, diagnostikk, oppfølging og behandling ved OI.

2 Materiale og metode

Veilederen min, Erik Fink Eriksen, anbefalte meg i starten av arbeidet med oppgaven, å lese to oversiktsartikler om OI skrevet av Francis H. Glorieux (1;2), som skulle være informative og ganske godt oppdaterte, og gjennomgå de referansene som stod listet i dem. Og han ba meg om å se på disputasen til en kollega av han, Lena Lande Wekre, som har jobbet med OI i flere år. Jeg søkte med navnet hennes i databasen PubMed og fant 6 artikler der hun var forfatter (3-8). Lena Lande Wekre har også skrevet mesteparten av den informasjonen om OI som ligger ute på nettsidene til TRS kompetansesenteret for sjeldne diagnoser ved Sunnaas sykehus HF (9). Dette har jeg brukt mye i oppgaven min. En kortere versjon av informasjonen om OI fra TRS, fins i Generell veileder i pediatri fra Norsk barnelegeforening - Den norske legeforening (10).

Så brukte jeg søkemotoren McMaster PLUS som er tilgjengelig via Helsebiblioteket. McMaster PLUS presenterer søketreffene inspirert av prinsippene bak kunnskapspyramiden (6S-modellen), og et slikt søk kalles gjerne for «pyramidesøk» (11). I kunnskapspyramiden øker graden av oppsummering og kvalitetsvurdering mot toppen. Øverst i søketreffene finner man kunnskapsbaserte oppslagsverk som BMJ Best Practice og UpToDate, lenger nede er kunnskapsoversikter fra blant annet Cochrane Library, mens enkeltstudier befinner seg nederst. Da jeg søkte her, søkte jeg med søkeordet «osteogenesis imperfecta» (MeSH Term). Slik fikk jeg to relevante treff på toppen i pyramiden i UpToDate, der den ene artikkelen handlet om kliniske manifestasjoner og diagnostikk ved OI (12), og den andre om behandling og prognose ved OI (13). Lenger nede var en systematisk oversikt over bisfosfonatbehandling ved OI fra Cochrane Library, som jeg også tok med i oppgaven (14).

Jeg har samtidig gjort flere usystematiske søk i PubMed frem til oktober 2013, med forskjellige søkeord, blant annet «osteogenesis imperfecta AND classification», «osteogenesis imperfecta AND dentinogenesis imperfecta», «osteogenesis imperfecta AND radiology», «osteogenesis imperfecta AND ehlers-danlos syndrome», «bisphosphonate», «osteogenesis imperfecta AND gene therapy», og jeg har søkt med referanser fra de andre inkluderte artiklene.

OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) (15), en jevnlig oppdatert katalog på internett over humane gener og genetiske sykdommer, hjelp meg med kartleggingen av de genetiske forholdene ved OI og differensialdiagnoser til OI.

Referanser i oppgaven er utarbeidet etter Vancouver-stilen, ved hjelp av referanseverktøyet Reference Manager versjon 12. Vancouver-stilen er numerisk, det vil si at referansene nummeres i den rekkefølgen de opptrer.

3 Resultater

3.1 Epidemiologi

OI har en antatt insidens på 0,5-1/10 000 fødsler og en prevalens på 5/100 000 innbyggere i Norge (16). Insidensen og prevalensen varierer med de forskjellige OI typene.

Det er registrert ca. 280 personer med OI i Norge, men det antas at det totale antallet er nærmere 300 (5). Norsk Forening for Osteogenesis Imperfecta (NFOI) har ca. 400 medlemmer, hvorav ca. 170 av medlemmene har OI (17).

Forekomsten av OI er lik mellom kjønnene og på tvers av ulike etniske grupper (18). En studie har likevel vist økt forekomst av OI type III blant stammefolket i Zimbabwe i Afrika (19).

Forventet levetid varierer med type OI (20;21). Mild OI (OI type I) påvirker ikke forventet levetid, mens alvorlig OI (OI type II) er forbundet med perinatal død.

3.2 Etiologi

Hos ca. 90 % av alle OI-pasienter foreligger mutasjoner i ett av to gener, COL1A1 og COL1A2, som koder for α -kjedene i kollagen type 1 (22;23). COL1A1 er lokalisert ved 17q21.31-q22, og COL1A2 er lokalisert ved 7q22.1. Mutasjonene er av to typer; de som gir feil i mengden av kollagen type I, og de som gir feil i strukturen til kollagen type I (1).

Kollagen er en gruppe proteiner som danner hovedkomponenten i alt bindevev i kroppen, og de utgjør nesten en tredjedel av den totale proteinvekten (24). Per dags dato har man kartlagt 28 ulike typer kollagen (25). Kollagen type 1 er en av de mest utbredte typene, og fins blant annet i bein, hud, leddbånd og sclerae (24).

Fibrene i kollagen type I er polymerer av tropokollagenmolekyler som dannes av to identiske α 1-polypeptidkjeder (kodet av COL1A1) og en α 2-polypeptidkjede (kodet av COL1A2),

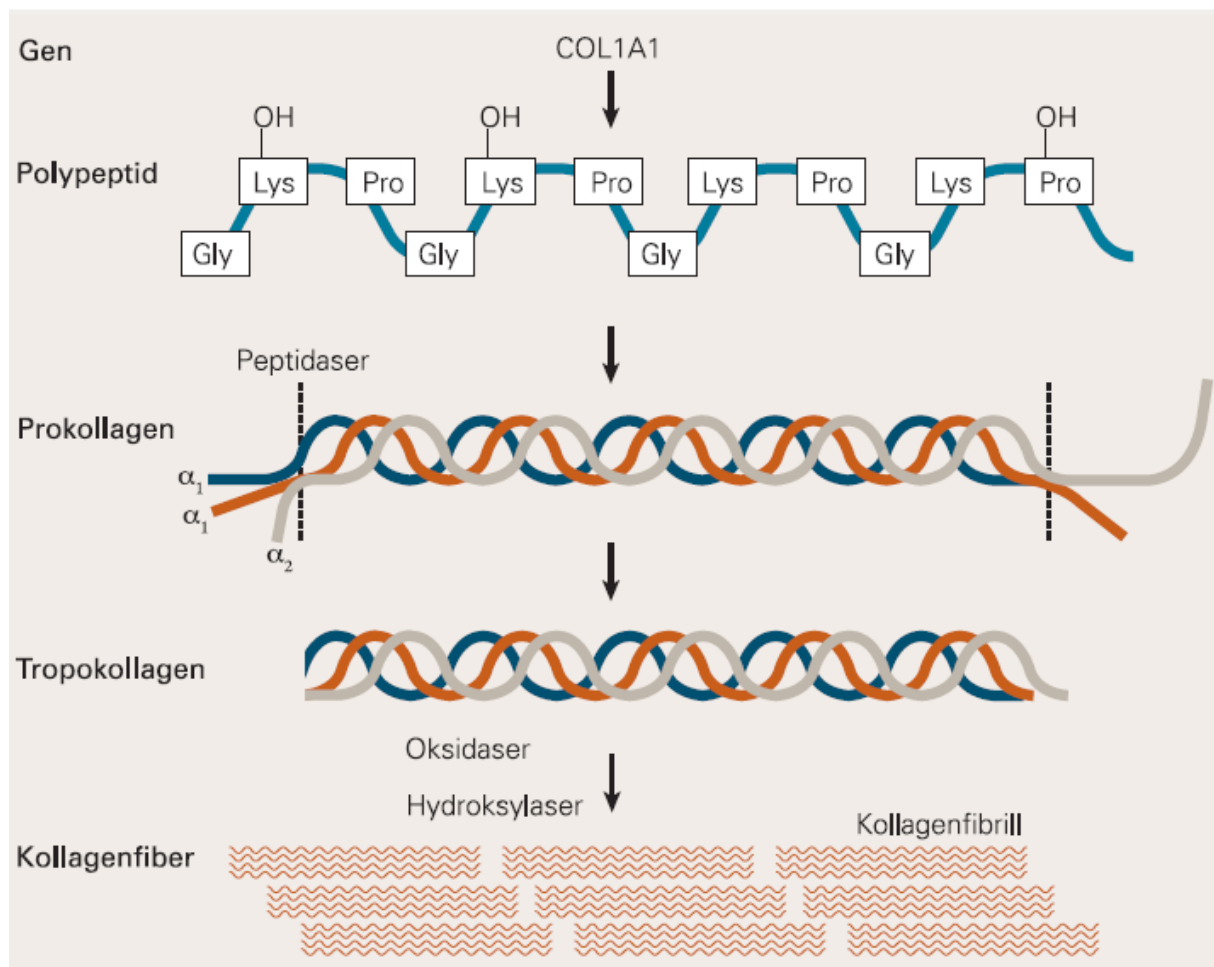
spiralisert rundt hverandre i en trippel heliks (26). Hver av α -kjedene kan bestå av opptil 1000 aminosyrer. Aminosyrene danner et karakteristisk repeterende mønster, der hver tredje aminosyre alltid er glysin, og de to aminosyrene imellom er enten prolin, hydroksyprolin, lysin eller hydrokсылysin (24).

Syntesen av kollagen type I foregår slik (25;27):

- Inne i cellen.
 - Gener assosiert med kollagensyntese transkriberes til mRNA.
 - Etter at mRNA har forlatt cellekjernen og kommet ut i cytoplasma, binder det seg til ribosomer på ru endoplasmatisk retikulum (rER), slik at det translateres. Under translasjonen dannes to typer polypeptidkjeder, kalt $\alpha 1$ - og $\alpha 2$ -kjeder, kodet av COL1A1 og COL1A2-genene. Disse polypeptidkjedene, som nå kalles preprokollagen, har et signalpeptid og N- og C-terminale registreringspeptider.
 - Polypeptidkjedene sendes inn i lumen i rER for posttranslasjonell prosessering.
 - Signalpeptidet kappes av i rER, og kjedene kalles nå for prokollagen.
 - Disulfidbindinger stabiliserer interaksjoner mellom de C-terminale delene av kjedene. Dette involverer protein disulfid isomerase.
 - Prolin og lysin hydrokсылeres, ved hjelp prolyl hydrokсылase og lysyl hydrokсылase. Dette krever vitamin C som kofaktor.
 - Spesifikke hydrokсылysinresidualer glykosideres, ved hjelp av glukosyl-/galaktosyl-transferaser.
 - To $\alpha 1$ -kjeder og en $\alpha 2$ -kjede spiraliserer rundt hverandre i C- til N-retning og danner en trippel heliks inne i rER.
 - Prokollagen sendes til Golgiapparatet, der det pakkes inn i vesikler, og skilles ut av cellen ved eksocytose.
- Utenfor cellen.

- Registreringspeptidene fjernes, ved hjelp av prokollagen peptidase, og dette fører til dannelsen av tropokollagen.
- Multiple tropokollagenmolekyler danner kollagenfibriller, via kovalente tverrbindinger/crosslinks, ved hjelp av lysyl oksidase som binder sammen hydroksylysin- og lysinresidualene.
- Multiple kollagenfibriller danner kollagenfibre.

1) Oppbygningen av kollagen.



Gly = glysin; Lys = lysin; Pro = prolin.

Fra Rand-Hendriksen S, Wekre LL, Paus B. [Ehlers-Danlos syndrome--diagnosis and subclassification]. Tidsskr Nor Laegeforen 2006 Aug 10;126(15):1903-7.

De fleste pasienter med OI type I har mutasjoner som fører til omtrent halvparten av den normale kollagenmengden (28). Disse mutasjonene skyldes oftest «funksjonelle null-alleler»

(29) som hindrer produksjon av pro α 1-kjeder, blant annet ved å introdusere premature termineringskodoner (30) som reduserer stabiliteten av mRNA og aktiverer en prosess kalt «non-sense mediated mRNA-decay» (31). Fordi prokollagen type 1-molekyler trenger to pro α 1-kjeder, vil tap av halve mRNA gi halvparten så mange molekyler som normalt, men alle prokollagenmolekylene er strukturelt normale.

OI type II, III og IV er et resultat av mutasjoner som fører til produksjon av strukturelt abnormale pro α 1-kjeder og/eller pro α 2-kjeder (28). De fleste av disse pasientene har punktmutasjoner med substitusjon av glysin, såkalte glysin missense mutasjoner. Fenotypen kan variere fra mild til dødelig (32-36), avhengig av hvilken av α -kjedene som affiseres, hvor på trippelspiralen substitusjonen skjer, og hvilken aminosyre som kommer i stedet for glysin (2). Bare en femtedel av glysinsubstitusjonene i α 2-kjeden er dødelige, mens nesten en tredjedel av alle glysinsubstitusjonene i α 1-kjeden er dødelige (37). Substitusjoner i C-terminalen av trippelspiralen er mer alvorlige enn de i N-terminalen, og det gjør mest skade når det kommer store og ladete aminosyrer som glutamat, aspartat, arginin og valin, i stedet for glysin (37).

Hittil er mer enn 2000 forskjellige kollagen type I-mutasjoner identifisert hos OI-pasienter (37), og disse mutasjonene er listet i en database, kalt Osteogenesis Imperfecta Variant Database; se <http://www.le.ac.uk/ge/collagen/> (38). Etter hvert som antall identifiserte mutasjoner øker, blir korrelasjonen mellom genotype og fenotype mer og mer relevant, og på dette området hersker det fortsatt en del usikkerhet (39;40).

Faktorer som kan bidra til selve sykdomsmekanismen ved OI, det vil si utviklingen fra kollagen type I-mutasjon til beindefekt, er intracellulært stress, splittelse av interaksjoner mellom kollagen og ikke-kollagen proteiner, kompromittert matriksstruktur, abnormal celle-celle- og celle-matriks-interaksjoner, og feil i beinmineralisering (28;41).

COL1A1 og COL1A2 er normale hos ca. 10 % av alle OI-pasienter. Det er derfor ikke helt riktig å definere OI som en type I kollagenopati (28), slik som man gjerne gjorde tidligere (42;43). I løpet av de siste årene har man oppdaget en rekke mutasjoner i andre gener enn COL1A1 og COL1A2, som har gitt opphav til nye OI typer (37), fra OI type V og oppover:

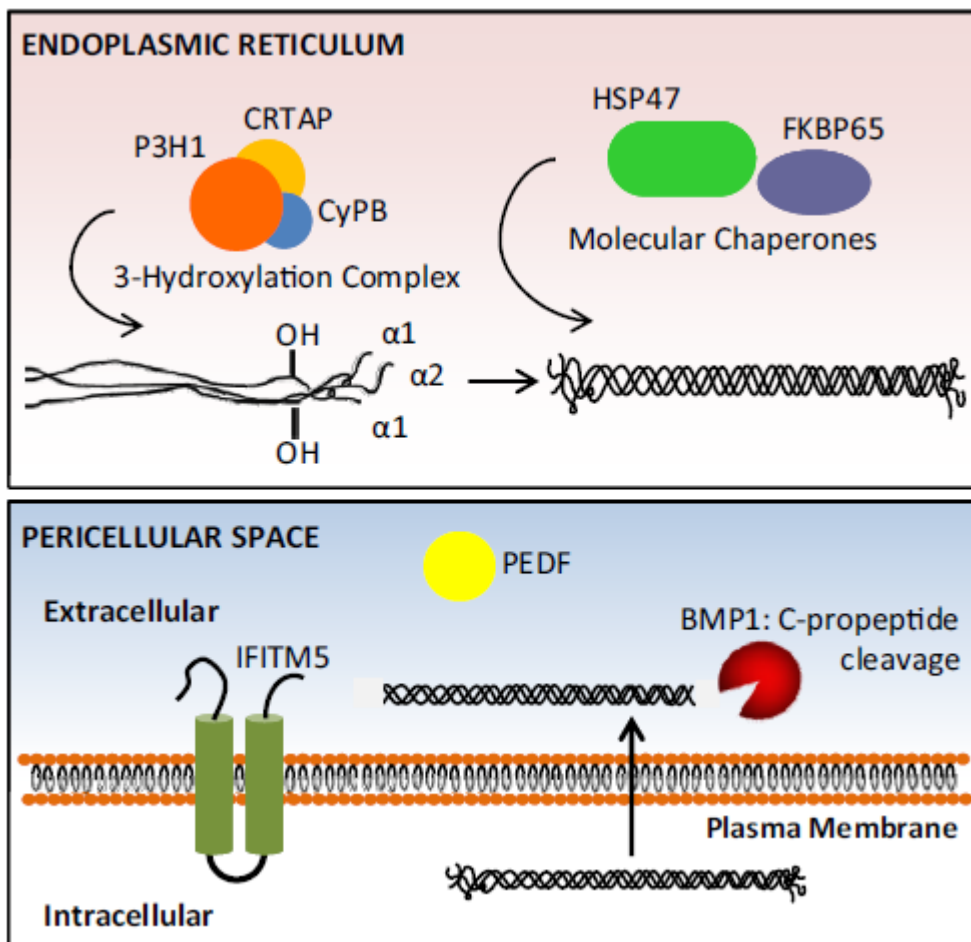
- IFITM5 (interferon-induced transmembrane protein 5), også kalt BRIL (bone-restricted interferon-induced transmembrane protein-like protein), lokalisert ved

11p15.5. Forårsaker OI type V (44;45). Samme mutasjon har blitt identifisert hos pasientene i 5'-utranslatert region (UTR), 14 basepar oppstrøms for translasjons initieringskodonet (c.-14C>T). Proteinet som genet koder for, er involvert i beindannelse og osteoblastmodning.

- SERPINF1 (serpin peptidase inhibitor, clade F, member 1), også kalt PEDF (pigment epithelium-derived factor), lokalisert ved 17p13.3. Forårsaker OI type VI (46). Genet koder for et glykoprotein som er mest kjent som en sterk inhibitor av angiogenese, men PEDF spiller sannsynligvis også en rolle for beindannelse og remodellering.
- Mutasjoner i en av de tre komponentene i prolyl-3-hydroksyleringskomplekset (CRTAP/P3H1/CyPB) i endoplasmatisk retikulum, som sørger for posttranslasjonell modifikasjon av kollagen type I, blant annet 3-hydroksylering av prolin ved posisjon 986 i $\alpha 1(I)$ -kjeden.
 - CRTAP (cartilage-associated protein), lokalisert ved 3p22. Forårsaker OI type VII (47-50).
 - LEPRE1 (leucine- and proline-enriched proteoglycan 1), også kalt P3H1 (prolyl-3-hydroksylase-1), lokalisert ved 1q34. Forårsaker OI type VIII (47;51;52).
 - PPIB (peptidyl-prolyl isomerase B), også kalt CyPB (cyclophilin B), lokalisert ved 15q21-q22. Forårsaker OI type IX (53-55).
- Mutasjoner i kollagen chaperoner i endoplasmatisk retikulum, som er nødvendige for riktig folding av kollagen til en trippelheliks.
 - SERPINH1 (serin peptidase inhibitor, clade H, member 1), også kalt CBP2 (collagen-binding protein 2), og HSP47 (heat-shock protein 47), lokalisert ved 11q13.5. Forårsaker OI type X (56).
 - FKBP10 eller FKBP56 (FK506-binding protein 10), lokalisert ved 17q21. Forårsaker OI type XI (57) og Bruck syndrom-1 (58;59). Har også PPI-ase (peptidyl prolyl isomerase) aktivitet, og trengs for LH2 (lysyl hydroksylase 2) i forbindelse med cross-linking.

- SP7 (specificity protein 7), lokalisert ved 12q13.13. Forårsaker OI type XII (60). Koder for en zink-finger transkripsjonsfaktor, kalt osterix, som er viktig i reguleringen av osteoblastdifferensiering.
- BMP1 (bone morphogenetic protein 1). Forårsaker OI type XIII (61;62). BMP1 er en metalloprotease som sørger for kløyving av prokollagen C-propeptid.
- TMEM38B (transmembrane protein 38 B). Forårsaker OI type XIV (63;64). TMEM38B koder for et kation kanalprotein, TRICB (trimeric intracellular cation channel type B), som sørger for frigjøring av kalsium i endoplasmatisk retikulum.
- WNT1 (wingless-type mouse mammary tumor virus integration site family member 1). Forårsaker OI type XV (65-68). Endringer i WNT1-proteiner fører til feil i aktiveringen av den LRP5-medierte, WNT-regulerte, β -catenin signalveien, og dette skal ha betydning for osteoblastfunksjonen og beinutvikling.

2) Nye OI-gener.



Fra Marini JC, Blissett AR. New Genes in Bone Development: What's New in Osteogenesis Imperfecta. *J Clin Endocrinol Metab* 2013 Aug;98(8):3095-103.

Arvegangen er i de fleste tilfeller autosomal dominant, som ved OI typene I-V.

Moderat/alvorlig OI kan skyldes nyoppståtte (de novo) mutasjoner, germ-line mosaikk eller autosomal recessiv arv (28).

3.3 Symptomer og funn

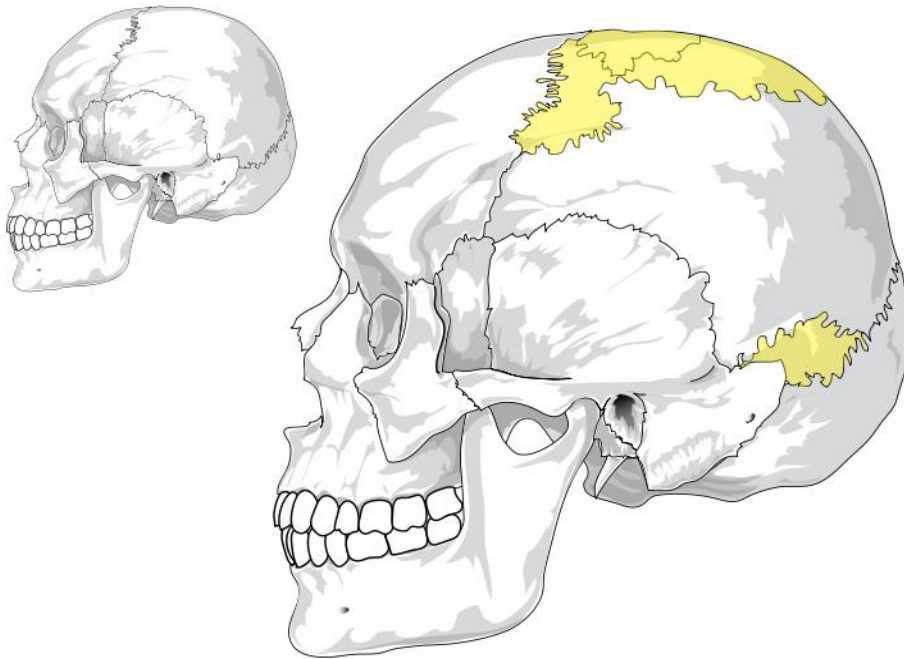
OI er en tilstand med et bredt spekter av kliniske uttrykk (1). Alle symptomer og funn forekommer i varierende grad og i forskjellige kombinasjoner (9). De med mild OI (OI type I) trenger nesten ikke å merke noe til sykdommen, mens andre bryter bein veldig lett og har opptil flere frakturer i løpet av året, og barn med den alvorligste OI typen (OI type II) dør i perinatalperioden (69).

OI involverer samtlige av kroppens bindevevsstrukturer. Først og fremst påvirkes skjelettet, der hovedkjennetegnet er skjøre bein som bryter lett (70). Både beinkvaliteten og beinmassen er redusert. Andre symptomer og funn ved OI kan være skjelettdeformiteter, wormian bones, kortvoksthet, basilær invaginering/impresjon (BI), kraniofaciale endringer, blåe sclerae, dentinogenesis imperfecta (DI), hørselstap, muskelsvakhet, leddhypermobilitet, hudforandringer, blødningstendens, endret temperaturregulering, obstipasjon, og kardiopulmonale manifestasjoner.

Skjelettdeformiteter (feilstillinger) kan forekomme i de lange rørknoklene (bøying, lengdeforskjell), columna (kyfose, skoliose), toraks (pectus carinatum, pectus excavatum), og i bekkenet (coxa vara, protrusio acetabuli) (71). Frakturer og deformiteter ved OI er også forbundet med mobilitetsbegrensning og smerter.

Wormian bones er små beinete øyer langs kraniesuturene der det vanligvis er flatt bein (72). Dette er mest hyppig ved de alvorlige OI typene. Semler og andre analyserte røntgenbilder av 195 OI-pasienter og fant wormian bones hos 35 % av pasientene med OI type I, 96 % av pasientene med OI type III og 78 % av pasientene med OI type IV (72). Wormian bones kan også sees ved andre tilstander, som pyknodystose, rakitt, Menkes syndrom og cleidocranial dystose (73).

3) Wormian bones.

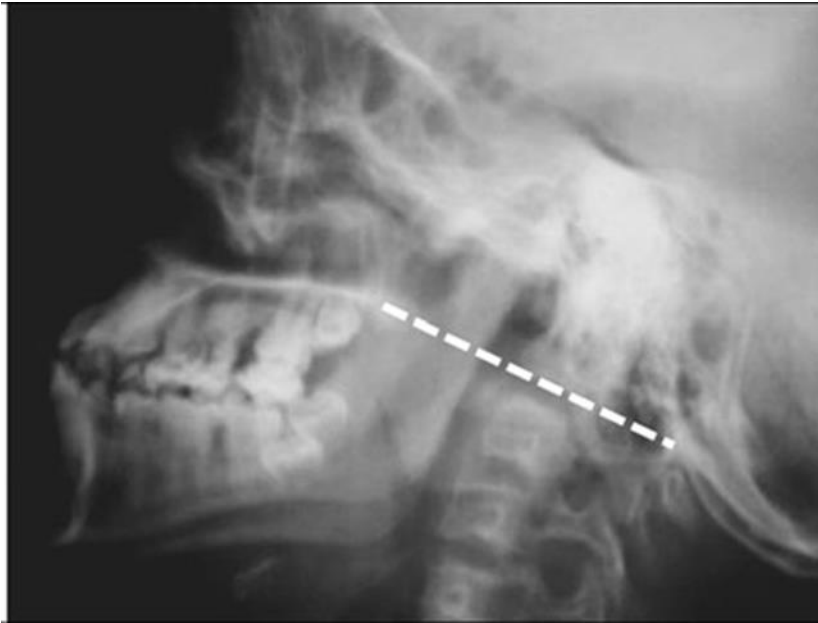


Fra Wikipedia. URL: http://en.wikipedia.org/wiki/Wormian_bones#cite_note-6

Kortvoksthet er et viktig symptom/funn ved OI, men varierer mye fra pasient til pasient. Den eksakte årsaken til kortvokstheten ved OI er ukjent. Aktiviteten i veksthormon (GH)-somatomedin-aksen ble evaluert hos 22 korte OI-barn (74), og det ble funnet en hypoaktivitet i aksen (uten ekte GH-mangel) hos omkring halvparten av barna. I andre studier har man funnet normale til litt lave serumnivåer av IGF-1 (75).

Basilær invaginasjon/impresjon (BI) oppstår når dens axis («odontoid process»), toppen på den nest øverste halsvirvelen (C2), migrerer oppover ved den kraniovertebrale overgangen (76;77). Symptomer og funn på dette kan være hodepine, svimmelhet, hjernenerveutfall, l'hermittes tegn (elektriske sensasjoner nedover ryggen ved nakkefleksjon), redusert kraft i armer og bein, ataksi, sensibilitetstap og hyperrefleksi (77). BI kan forårsake komplikasjoner som kompresjon av hjernestammen, hydrocephalus og syringomyeli, fordi sirkulasjonen av cerebrospinalvæsken blokkeres (77). Kovero og andre gjorde en cephalometrisk evaluering av 54 OI-pasienter med OI typene I, III og IV (78), og fant at avstanden fra dens axis til fire referanselinjer var forskjøvet med mer enn tre standardavvik hos 13,2-16,6 %, noe som reflekterte prevalensen av BI.

4) Basilær invaginasjon (BI).



Røntgenbilde av en voksen OI-pasient. Signifikant migrasjon av dens axis over Chamberlains linje (markert på bildet). Fra Renaud A, Aucourt J, Weill J, Bigot J, Dieux A, Devisme L, et al. Radiographic features of osteogenesis imperfecta. *Insights Imaging* 2013 Aug;4(4):417-29.

Waltimo-Sirén og andre brukte laterale røntgenbilder for å analysere størrelsen og formen av beinstrukturene i hodene på 59 OI-pasienter med OI typene I, III og IV (79). Ved OI type I fant de lineære mål som var mindre enn normalt, noe som indikerte veksthemning, men det var ingen tydelige kraniofaciale deformiteter. Ved OI typene III og IV var det endringer i den kraniofaciale formen, som et resultat av veksthemning og bøyning av beinstrukturene. De fant både en abnormal ventral posisjon av sellaregionen på grunn av bøyning av skallebasis, og en lukkende mandibulær vekstrotasjon. Vertikal underutvikling av de dentoalveolære strukturene og processus coronoideus, ble identifisert som hovedårsakene til relativ mandibulær prognati (underbitt) ved OI.

Blåe sclerae skyldes sannsynligvis en fortykning av sclerae som for det meste består av kollagenfibre, slik at man ser gjennom til det underliggende, mørkpigmenterte choroidealaget (80). Dette er også et normalfenomen hos friske barn under 1 år, og er ikke patognomisk for OI (71).

5) Blåe sclerae.



Fra Wikipedia. URL:

http://en.wikipedia.org/wiki/File:Characteristically_blue_sclerae_of_patient_with_osteogenesis_imperfecta.jpg

Dentinogenesis imperfecta (DI) kjennetegnes av misfargede og gjennomskinnelige tenner som lett kan brette og slites ned (4). Melketennene er vanligvis mer affisert enn de permanente tennene (81). DI forekommer hos 28-73 % av alle OI-pasienter (4). Prevalensen er høyest ved OI typene III og IV (82).

6) Dentinogenesis imperfecta (DI).



Fra Journal of Orthodontics. URL:

<http://jorthod.maneyjournals.org/content/30/4/291/F1.expansion>

Hørselstap forekommer hos ca. 50 % av alle voksne OI-pasienter, og er vanligere hos kvinnene enn hos mennene (83;84). Hørselstapet ved OI beskrives som en kombinasjon av mekanisk og nevrogen hørselstap, for det meste bilateralt, og kan minne om otosklerose (85). Utviklingen av hørselstap hos OI-pasienter starter i vanligvis slutten av 20-årene og er progredierende, og ca. 2-11 % av pasientene blir til slutt døve (86). Noen OI-pasienter har også vestibulær dysfunksjon, med vertigo (87).

Mange OI-pasienter plages av muskelsvakhet (88), og de blir raskt slitne ved fysisk aktivitet (89). Muskelsvakhet ved OI ble undersøkt nærmere hos OI-mus, der det viste seg at muskelsvakheten har sammenheng med skjelettmuskelpatologi (90).

Luksasjoner/subluksasjoner forekommer hyppigere enn i normalbefolkningen (71). Skuldre, albuer og hofter er mest utsatt (9).

7) Leddhypermobilitet.



Fra Cundy T. Recent advances in osteogenesis imperfecta. *Calcif Tissue Int* 2012 Jun;90(6):439-49.

Hansen og Jemec brukte en suction-cup teknikk til å undersøke de mekaniske hudegenskapene (elastisitet, distensibilitet og hysteresese) hos 10 OI-pasienter og 24 aldersjusterte kontrollere (91). Hudens elastisitet, distensibilitet og hysteresese var signifikant

nedsatt hos OI-pasientene sammenlignet med kontrollene ($p < 0,02$). OI type I-pasienter hadde nedsatt distensibilitet og hysteresis, men økt elastisitet, sammenlignet med OI type II-pasienter. Det ble konkludert med at huden til OI-pasienter er mer stiv og mindre elastisk enn normal hud.

OI-pasienter får ofte lettere blåmerker (71), på grunn av blødningstendens. Det er vist at OI-pasienter har økt kapillærfragilitet, nedsatt adhesjon av blodplåtene, nedsatt faktor VIII-produksjon og nedsatt kollagenindusert plateaggregasjon (92).

Temperaturreguleringen kan være endret ved OI (71). Noen OI-pasienter har økt følsomhet for kulde og varme, og det er beskrevet økt svettendens (93).

Selv om obstipasjon er relativt vanlig hos barn og voksne med OI, er det usikkert om dette skyldes OI i seg selv eller er en konsekvens av redusert bevegelse og rullestolbruk (71). Obstipasjon forekommer hyppigere hos OI-pasienter med protrusio acetabuli enn de som ikke har det (94).

Mitralklaffprolaps, aortainsuffisiens, atriaseptumdefekt og dilatasjon av aortaroten, er beskrevet som kardiovaskulære manifestasjoner ved OI (7;95). Skoliose, thoraksdeformiteter, ribbeinsbrudd og pneumonier kan føre til restriktiv lungesykdom og respirasjonssvikt (96), og barn med alvorlig OI (OI type II) kan også ha pulmonal hypoplasi (97;98).

3.4 Klassifisering

OI inndeles i ulike typer, basert på klinikk, radiologi og genetikk (12). Det er imidlertid velkjent at OI har et kontinuum i alvorlighetsgrad, og mange pasienter er vanskelige å plassere i en bestemt OI type (2).

Inndelingen som brukes mest i dag, tar utgangspunkt i Sillence klassifikasjonen fra 1979 (32) som skilte mellom fire forskjellige OI typer:

- OI type I. Mild ikke-deformerende OI, med blåe sclerae.
- OI type II. Perinatalt dødelig OI.

- OI type III. Progressivt, deformerende OI.
- OI type IV. Moderat deformerende OI, med normale sclerae. En svært heterogen gruppe.

Disse OI typene kan også deles videre inn i A eller B, avhengig av om det foreligger dentinogenesis imperfecta (DI) eller ikke (99;100).

Looser gjorde den første klassifikasjonen av OI, der de mindre alvorlige OI typene ble kalt for osteogenesis imperfecta tarda og de mer alvorlige OI typene ble kalt for osteogenesis imperfecta congenita (101). Fordi dette skillet er nokså uklart, og alle OI typer er kongenitale, brukes dette svært lite i dag.

Sillence klassifikasjonen utvides stadig, etter hvert som flere andre OI-gener oppdages. Frem til nå har man valgt å legge til disse genene som nye OI typer med hvert sitt forskjellige nummer, fra OI type V og oppover. I OMIM (Online Mendelian Inheritance of Man) (15) skilles det mellom 15 forskjellige OI typer per dags dato. Det har vært en del debatt omkring dette (102), og van Dijik og andre foreslo i 2011 en revisjon av klassifikasjonen (103).

OI kan også inndeles etter alvorlighetsgrad; i mild, moderat eller alvorlig (104). En slik inndeling er ofte nyttig i klinisk sammenheng, både når man skal vurdere prognose og når man skal se på behandlingseffekt.

OI type I er mest vanlig og utgjør ca. 50 % av den totale OI-populasjonen (1). Dette er også den mildeste typen. OI type I kjennetegnes av lett grad av beinskjørhet og relativt få frakturer, lite deformiteter, og tilnærmet normal vekst og høyde (1). Det ses sjelden frakturer ved fødselen. Frakturere kommer først når barnet begynner å gå, og frakturnraten holder seg temmelig konstant i barndommen, som regel mindre enn to frakturer per år, for så å synke etter puberteten (1). Frakturnraten kan øke igjen hos postmenopausale kvinner og hos menn over 60 år (105). Det er også beskrevet forbigående osteoporose hos kvinner med OI type I under svangerskapet og amming (106).

Ved moderat til alvorlig OI (OI typene III-XV) er beinskjørheten mer fremtredende (1). Barn med disse typene har opptil flere brudd i året, moderate til alvorlige deformiteter, og varierende grad av kortvoksthet (1). Noen barn er så hardt rammet at de må sitte i rullestol hele livet.

OI type II er den mest alvorligste typen. Barn med denne typen dør gjerne intrauterint eller i løpet av første levemåned (perinatalperioden) (1). Multiple og alvorlige frakturer og deformiteter sees allerede før fødselen. Den vanligste dødsårsaken er respirasjonssvikt (107). Foreldrene skal tilbys genetisk veiledning, og hvis det er gjort prenatal diagnostikk som bekrefter slik alvorlig OI, er provosert abort en mulighet (101).

8) Tabell over de ulike OI typene.

OI-type	Kjennetegn	Gen	Arv	OMIM
Type I	<u>Ikke-deformerende</u> Den vanligste formen for OI. Lett grad av benskjørhet, relativt få frakturer og lite deformiteter, normal til litt lav høyde, blåe sclerae, sjelden DI	COL1A1, COL1A2	AD	166200
Type II	<u>Perinatalt dødelig</u> Den mest alvorlige typen, de fleste dør i perinatalperioden. Multiple og alvorlige frakturer og deformiteter til stede ved fødselen, myk og stor hodeskalle ("ping-pong ball"), abduerte hofter ("frog leg position"), lyse- / mørkeblåe sclerae, DI	COL1A1, COL1A2	AD	166210
Type III	<u>Alvorlig, progressivt deformerende</u> Den nest mest alvorlige typen, etter type II. Multiple frakturer som kan komme før fødselen, progressivt deformerende, tydelig veksthemning, triangulær ansiktsform, gråe/blåe sclerae, DI, omtrent halvparten har "popcorn"-kalsifiseringer på røntgen	COL1A1, COL1A2	AD	259420
Type IV	<u>Moderat deformerende</u> En svært heterogen gruppe. Få til multiple frakturer, moderat deformering, varierende grad av veksthemning, grålige/hvite sclerae, mange har DI	COL1A1, COL1A2	AD	166220
Type V	<u>Moderat deformerende</u> Multiple frakturer, moderat deformering, lett til moderat veksthemning, dislosering av caput radii (albuen) og mineralisering av membrana interosseus, hyperplastisk callus, hvite sclerae, ikke DI, karakteristisk benhistologi ("mesh-like pattern")	IFITM5	AD	610967

Type VI	<u>Moderat til alvorlig deformerende</u> Multiple frakturer, moderate til alvorlige deformiteter, moderat veksthemning, hvite eller blåe sclerae, ikke DI, karakteristisk benhistologi ("fish-scale pattern"), mineraliseringsdefekt, noe forhøyet alkalisk fosfatase	SERPINF1	AR	613982
Type VII	<u>Moderat deformerende</u> Multiple frakturer, moderate deformiteter, litt kortvokste, korte humeri og femora, coxa vara, hvite sclerae, ikke DI	CRTAP	AR	610682
Type VIII	<u>Alvorlig til dødelig</u> Multiple frakturer, alvorlige deformering, tydelig veksthemning, hvite sclerae, ikke DI, ekstrem undermineralisering av skjelettet	LEPRE1	AR	610915
Type IX	<u>Moderat til dødelig</u> Multiple frakturer, alvorlig deformering, tydelig veksthemning, grålige sclerae, ikke DI	PPIB	AR	259440
Type X	<u>Alvorlig</u> Multiple frakturer, moderate til alvorlige deformiteter, tydelig veksthemning, blåe sclerae, DI	SERPINH1	AR	613848
Type XI	<u>Progressivt deformerende</u> Multiple frakturer, progressivt deformerende, gråhvite sclerae, ikke DI	FKBP10	AR	610968
Type XII	<u>Moderat</u> Multiple frakturer, mild deformering, hvite sclerae, ikke DI	SP7	AR	613849
Type XIII	<u>Alvorlig</u> Multiple frakturer, alvorlig deformering, tydelig veksthemning, svakt blåe sclerae, ikke DI	BMP1	AR	614856
Type XIV	<u>Moderat til alvorlig</u> Varierende grad av alvorlige frakturer og osteopeni, frakturer opptrer først perinatalt eller ved 6 års alder, normale sclerae, ikke DI	TMEM38B	AR	615066
Type XV	<u>Moderat, progressivt deformerende</u> Tidlig debut av residiverende frakturer, deformering, kortvokste, noen har blå sclerae, normale tenner	WNT1	AR	615220

DI: dentinogenesis imperfecta; AD: autosomal dominant; AR: autosomal recessiv; OMIM: Online Mendelian Inheritance of Man.

Tabellen er en modifisert og oppdatert utgave av liknende tabeller som står i TRS og UpToDate. Oppdateringer er hentet fra OMIM.

9a) Pasienter med OI type I.



En iransk mor og datteren hennes. Moren, 28 år gammel, hadde hatt 3 frakturer i håndleddet, ankelen og femur i 2-3 års alder. Hun utviklet hørselstap i 13-14 års alder. Hun har tydelige blåe sclerae, høyden hennes er 160 cm (-1,5 SD), og hun har ingen tegn på DI. Datteren, 8 år gammel, har ikke hatt noen frakturer, normal høyde på 125 cm (-1 SD) og ingen DI eller hørselstap. Røntgenbilder og DXA scan av både moren og datteren var normale. COL1A1/2-genanalyse viste en heterozygot variant i COL1A1-genet som gav et prematurt stoppkodon (c.1081C>T;p.Arg361X).

9b) Perinatal OI type II.



Skjeletterøntgen av et 35+4-uker gammelt foster med OI type II, som viser multiple frakturer av både lange rørknokler og ribbein. Legg merke til undermineraliseringen av hodeskallen og deformiteten på venstre side. Barnet døde 30 minutter etter fødselen på grunn av respirasjonssvikt. Det ble funnet en kausal variant i COL1A1-genet c.1804G>A;p.Gly602Arg.

9c) Pasient med OI type III.



10 år gammel iransk jente med frakturer i humerus og tibia. Ifølge foreldrene skal datteren ha hatt omtrent 100 frakturer til nå. Hvite sclerae, alvorlig kyfoskoliose med thorakale deformiteter, tydelig veksthemning, og bøyning av armer og bein. DI til stede. Venter fortsatt på resultat fra COL1A1/2-genanalyse.

9d) Pasient med OI type IV.



Pasient med OI type IV. 33 år gammel iransk mann. Hevder at han har hatt multiple frakturer fra 2 års alder. Hvite sclerae, sitter i rullestol. Ikke noe hørselstap eller DI. COL1A1/2-genanalyse viste en partiell delesjon av COL1A1 (ekson 6-51).

Bilder og kliniske eksempler 9a-d fra van Dijk FS, Cobben JM, Kariminejad A, Maugeri A, Nikkels PG, van Rijn RR, et al. Osteogenesis Imperfecta: A Review with Clinical Examples. Mol Syndromol 2011 Dec;2(1):1-20.

3.5 Diagnostikk

OI er en klinisk diagnose (1). Diagnosen baserer seg primært på en anamnese og en klinisk undersøkelse som avdekker symptomer og funn som tidligere beskrevet.

Diagnosen stilles forholdsvis enkelt hos personer som har beinskjørhet og en positiv familiehistorie og/eller alvorlige generaliserte symptomer og funn (1). Når ingen andre familiemedlemmer er rammet av sykdommen, og når det er snakk om mild OI (OI type I), kan det derimot være vanskelig å stille diagnosen. Usikkerheten i slike tilfeller beror på at det ikke er bestemt noe eget minimumskriterium for å stille OI-diagnosen klinisk. Da kan supplerende diagnostikk komme til nytte. Supplerende diagnostikk ved OI er skjeletterrøntgen, tannundersøkelse, beintetthetsundersøkelse (DXA scan), beinbiopsi, DNA- og biokjemisk kollagenanalyse, og måling av beinmarkører (9).

De viktigste røntgenfunnene ved OI er frakturer (nye, subkliniske og gamle tilhelte), nedsatt beintetthet (osteopeni) og deformiteter (108). Noen røntgenfunn avhenger av OI type, som «popcorn»-kalsifiseringer ved OI type III (109), og dislosering av caput radii og mineralisering av membrana interossea samt hyperplastisk callus ved OI type V (110-112). Og noen røntgenfunn kan komme i forbindelse med bisfosfonatterapi, som mørke metafyselinjer («zebralinjer») (108).

10a) Røntgenbilde som viser fraktur.



Anteroposteriort røntgenbilde av humerus hos et OI-barn som viser en komplett fraktur av midt-diafysen med et løsrevet triangulært fragment.

10b) Røntgenbilde som viser osteopeni.



Anterioposteriort røntgenbilde av bekkenet (venstre) og foten (høyre) hos et OI-barn som viser alvorlig og diffus osteopeni og fortynning av metatarsalknokene.

10c) Røntgenbilde som viser skjelettdeformiteter.

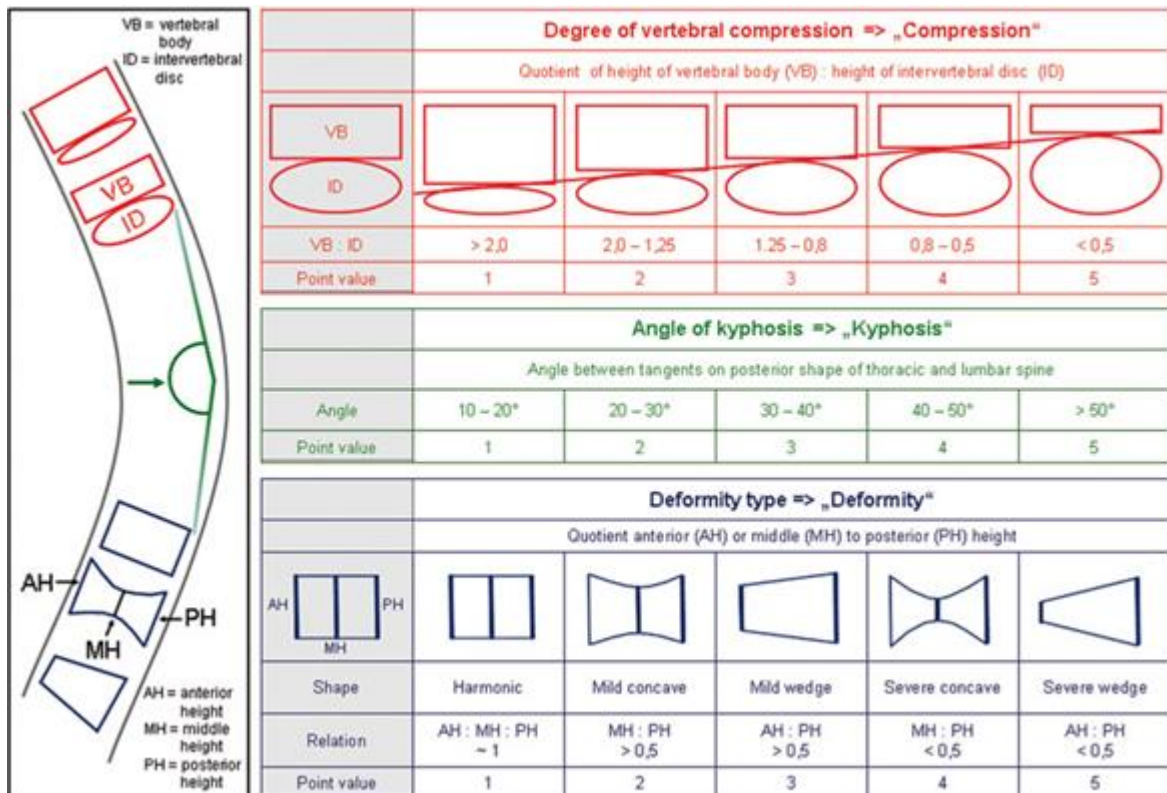


Anterioposteriort (venstre) og lateralt (høyre) røntgenbilde av hoften hos et OI-barn med tydelige deformiteter av femur. Legg også merke til de mørke linjene ved distale femur og proksimale tibia, som er relatert til bisfosfonatterapi.

Røntgenbilder 10a-c fra Renaud A, Aucourt J, Weill J, Bigot J, Dieux A, Devisme L, et al. Radiographic features of osteogenesis imperfecta. Insights Imaging 2013 Aug;4(4):417-29.

Koerber og andre introduserte i 2012 et nytt standardisert røntgenverktøy for vurdering av alvorsgraden ved OI (113), basert på tolkning av 286 røntgen column-bilder hos 95 OI-pasienter (median alder 5,6 år). De tre kriteriene vertebral kompresjon, thorakolumbal kyfose og deformitetstype, er satt inn i en matematisk formel som gir en alvorsgrad fra 1 til 5.

11) Røntgenskjema.



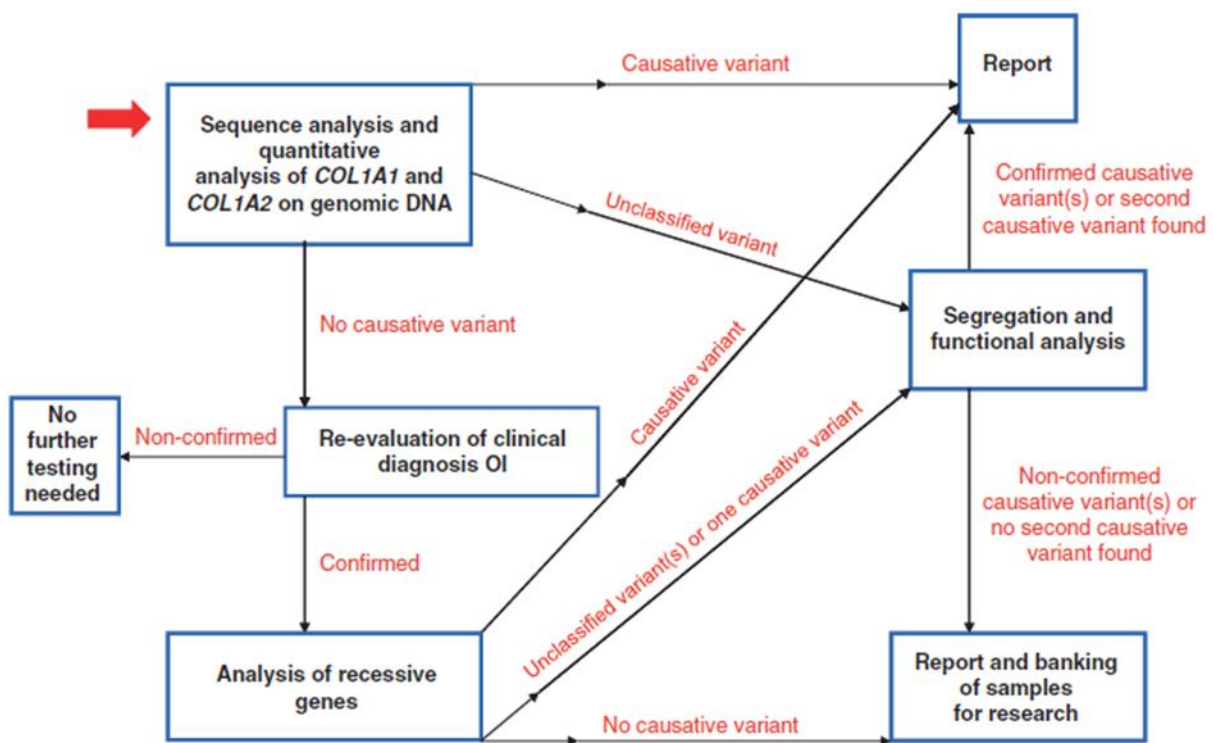
Fra Koerber F, Schulze UU, Koerber S, Schonau E, Maintz D, Semler O. Introduction of a new standardized assessment score of spine morphology in osteogenesis imperfecta. Rofo 2012 Aug;184(8):719-25.

Tannundersøkelse gjøres med tanke på dentinogenesis imperfecta (DI). Selv om tennene ser normale ut ved inspeksjon, vises ofte abnormaliteter ved radiologiske og histologiske undersøkelser (114-116).

I dag tas det blodprøve av de fleste pasienter med klinisk veletablert OI-diagnose (117), der genomisk DNA fra leukocytter i perifert blod isoleres og screenes for mutasjoner i COL1A1/-

og COL1A2-gener gjennom sekvensanalyse (23). En annen test, som var mer vanlig tidligere, er biokjemisk analyse av kollagen type I, der man dyrker fibroblaster fra en hudbiopsi og ser etter kvantitative og kvalitative defekter i prokollagen type I-molekyler på gel elektroforese (118). Begge disse testene er positive i over 90 % av alle OI-tilfeller (1). En positiv test bekrefter dermed diagnosen. En negativ test kan likevel ikke utelukke OI, fordi noen OI typer ikke er assosiert med kollagenmutasjoner, og det kan være falske negative resultater (1). I Norge utføres COL1A1/2-genanalyse ved Oslo universitetssykehus, Avdeling for medisinsk genetik; se Norsk portal for medisinsk-genetiske analyser, <http://www.genetikportal.no/>, for mer informasjon.

12) Forslag til diagnostisk flyt.

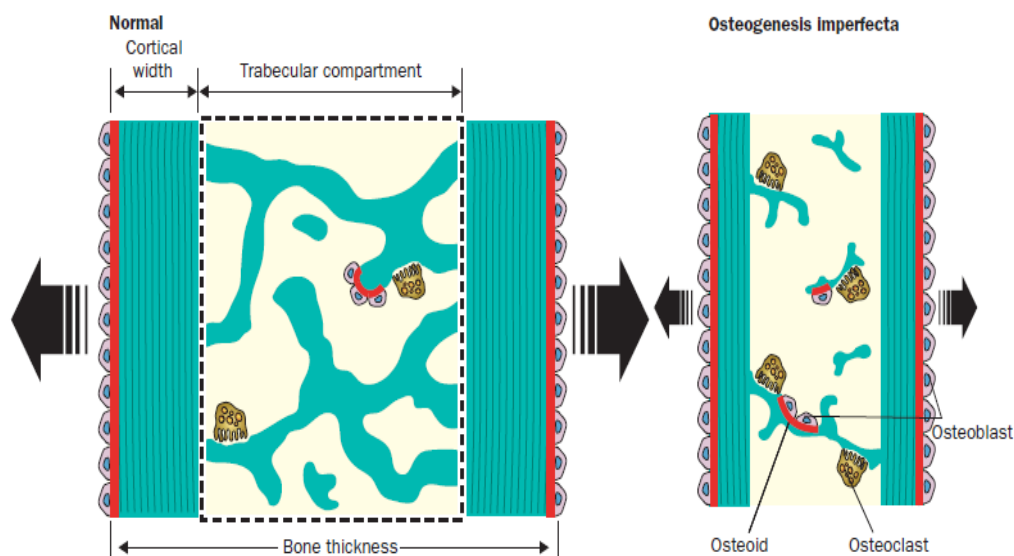


Dette forutsetter en klinisk veletablert diagnose. Med kliniske og radiologiske funn som tyder på OI, bør videre diagnostikk følge denne flyten. Funksjonelle analyser omfatter analyser av kollagen og mRNA/cDNA i en fibroblastkultur, og i tillegg COL1A1 null-allel testing i enkelte tilfeller. Fra van Dijk FS, Byers PH, Dagleish R, Malfait F, Maugeri A, Rohrbach M, et al. EMQN best practice guidelines for the laboratory diagnosis of osteogenesis imperfecta. Eur J Hum Genet 2012 Jan;20(1):11-9.

Undersøkelse av beintetthet (BMD) med DXA (dual-energy X-ray absorptiometry) scan har noe usikker diagnostisk verdi, særlig hos barn (119;120). Lave BMD-verdier kan tyde på økt frakturrisiko, noe som kan ses ved alle OI typer (6), men dette er ikke spesifikt for OI. Mange OI-pasienter har også normale BMD-verdier (121). Når andre årsaker til de lave BMD-verdiene er ekskludert, kan DXA scan bidra til å etablere OI-diagnosen (122), og BMD-verdiene kan brukes som behandlingsindikasjon og effektmål ved bisfosfonatterapi (123). DXA scan av de lumbale ryggvirvlene (L1-L4) kan også si noe om alvorlighetsgraden av pasientenes OI (124), der mild OI ofte viser Z-score $\geq -2,0$, mens moderat til alvorlig OI ofte viser Z-score $\leq -2,5$.

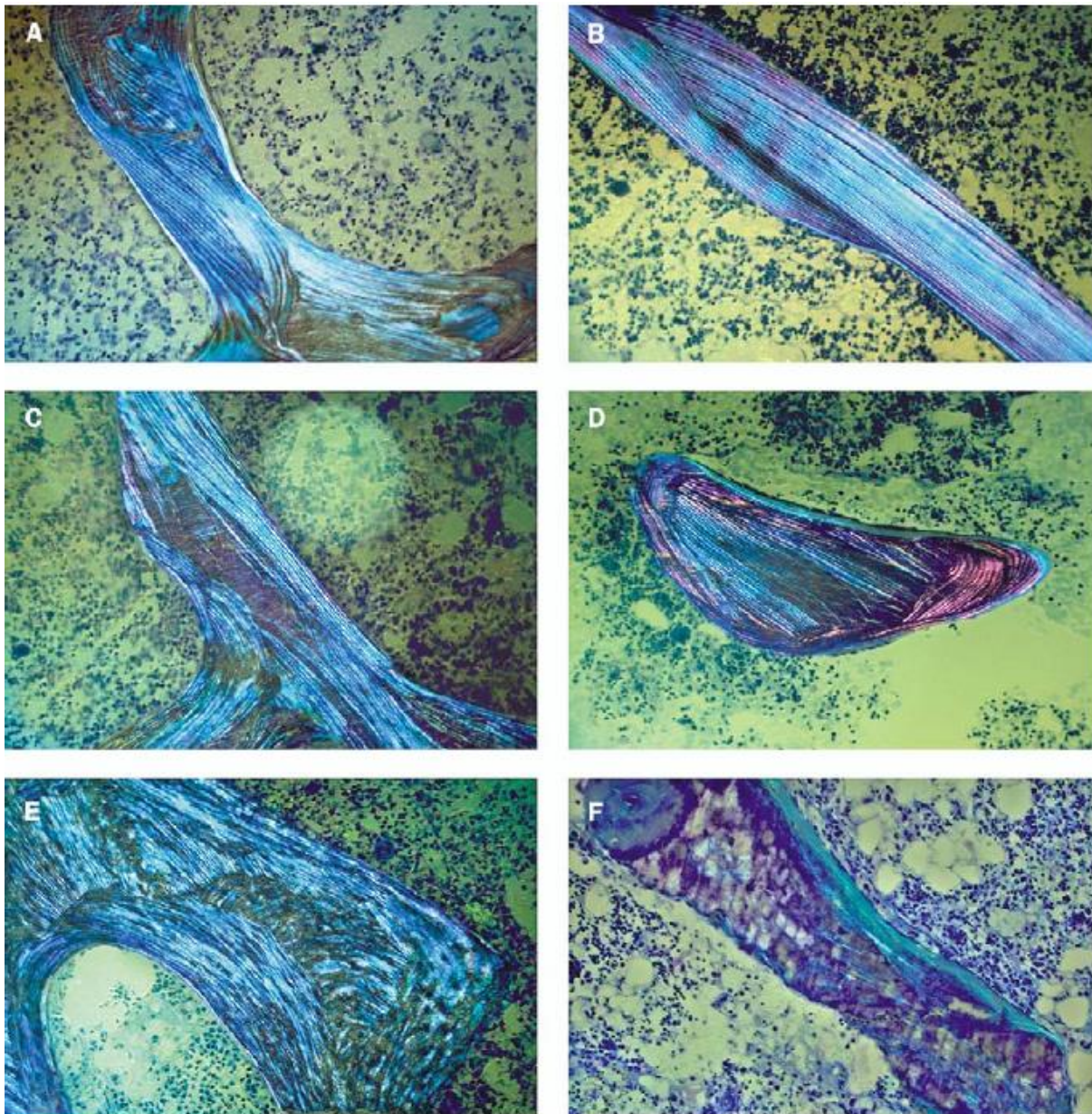
Beinbiopsi gjøres ikke rutinemessig, og tas kun når det er helt spesielle grunner (9). Dette er en invasiv undersøkelse der man henter ut bein fra crista iliaca (hoftekammen), og den krever full narkose. De fleste OI typer kan identifiseres ved denne undersøkelsen, men det kreves spesialkompetanse for å tolke biopsiene (1). Da Rauch og andre så på beinbiopsiene til 70 barn med OI typene I, III og IV (125), og sammenlignet biopsiene med aldersjusterte kontroller uten beinsykdom, fant de at OI-bein hadde signifikant mindre tykkelse enn normalt, med reduksjon av både den utvendige kompakte beinsubstansen (kortikal tykkelse, «cortical width») og den innvendige spongiøse beinsubstansen (trabekelnettverket, «trabecular compartment»). Det var også en signifikant økning i beinomsetningen ved alle OI typene.

13) Histologiske abnormaliteter ved OI.



Fra Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. Lancet 2004 Apr 24;363(9418):1377-85.

14) Beinlamelleringsmønsteret til OI typene I-V, sett under polarisert lys.



(A) Frisk kontroll. (B) OI type I; lamellene er noe tynnere enn normalt, ellers uten anmerkning. (C) OI type III; lamelleringen er noe irregulær, dette kalles «woven bone». (D) OI type IV; lamelleringen er som ved OI type III. (E) OI type V, «mesh-like pattern». (F) OI type VI; «fish-scale pattern». Fra Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. Lancet 2004 Apr 24;363(9418):1377-85.

Måling av beinmarkører er mest aktuelt i forbindelse med kontroll av bisfosfonatbehandling, men nye markører kan på lengre sikt også være til hjelp i diagnostikken (126). Beinmarkørene reflekterer beinomsetningen («bone turnover»). For osteoblastfunksjonen brukes

beinspesifikk alkalisk fosfatase (bALP), osteokalsin og C-terminalt telopeptid type I kollagen (ICTP), som alle måles i serum (9). Disse kan være lave ved OI, men har usikker diagnostisk verdi (126). Cundy og andre viste at osteokalsin:prokollagen-1 N-peptid (P1NP) ratio var signifikant høyere hos pasienter med OI type I enn hos kontrollene ($p < 0,0001$), og at dette kunne være en sensitiv og spesifikk test for OI type I hos voksne (127). For osteoklastfunksjonen brukes cross linked N-telopeptid (NTx) og deoksyrydinolin (DPYD), som begge måles i urin (9). NTx regnes som den mest sensitive (9). Ved alvorlig OI kan disse markørene være forhøyet (128). Økt beinresorpsjon med sekundær hyperkalsiuri, er vanlig ved moderat til alvorlig OI (129). Generelt har imidlertid også disse markørene usikker diagnostisk verdi. Serumverdier for vitamin D, paratyreoideahormon (PTH), kalsium (Ca), fosfat (P) og alkalisk fosfatase (ALP), er vanligvis normale ved OI, og avvik av disse kan tyde på en annen årsak til skjelettpatologi (12), men ALP-stigning kan også sees etter fraktur hos OI-pasienter.

OI typene II og III kan diagnostiseres prenatalt med ultralyd i andre trimester ved risikograviditeter (130). Det kan sees uspesifikke tegn som intrauterin vekstretardasjon og hydroamnion, ellers kan undersøkelsen vise abnormaliteter i kraniet, ribbeina, columna eller ekstremitetene, som nedsatt ekkogenitet på grunn av mangelfull mineralisering, deformiteter relatert til frakturer, callusdannelse og økt beinplastisitet, og mikromeli, spesielt av femur (108). Ultralydfunnene kan bekreftes enten ved at man utfører en chorionbiopsi og analyserer kollagen type I biokjemisk i en cellekultur, og/eller ved at man utfører en chorionbiopsi/amniocentese og analyserer føtalt DNA for de aktuelle mutasjonene gjennom sekvensering (101). Ved fortsatt usikker diagnose er lavdose CT med tredimensjonal rekonstruksjon av det føtale skjelettet, også et alternativ etter gestasjonsuke 26 (108). Den prenatalt diagnostikken gir kvinnen mulighet til provosert abort, forutsatt at hun har fått genetisk veiledning.

3.5.1 Differensialdiagnoser

Differensialdiagnoser ved OI er barnemishandling, vitamin D-mangel (rakitt), osteomalasi, og andre sjeldne tilstander som påvirker skjelettet og gir beinskjørhet (12).

Hos barn med en rekke uforklarlige frakturer, er barnemishandling, «nonaccidental injury» (NAI), en av de viktigste differensialdiagnosene. OI er en sjelden diagnose, og derfor også en sjelden årsak til slike frakturer. Frakturer som skyldes barnemishandling opptrer hos 24/10000 barn under 3 år (131), mens OI-prevalensen er 0,5-1/10000 som nevnt tidligere. Marlowe og andre diagnostiserte OI hos 2-5 % av barna hvor man mistenkte barnemishandling (131). Bulloch og andre identifiserte 39 barn (opp til 12 måneders alder) med ribbeinsbrudd (132), og fant barnemishandling hos 82 %, aksidentell skade hos 8 %, ett tilfelle med fødselstraume, og beinskjørhet hos 8 % (en hadde OI, en hadde rakitt og en var født prematurt). Det kan være vanskelig å skille mellom OI og barnemishandling. Differensieringen krever en erfaren kliniker, og en radiolog som er kjent med OI (133), fordi de radiologiske funnene kan være forskjellig ved OI og barnemishandling (108). Posteriore costafrakturer, metafyseale «hjørnefrakturer» og komplekse kraniefrakturer taler for barnemishandling (134;135). En positiv DNA- og eller biokjemisk kollagenanalyse kan bekrefte OI, men en negativ test er ikke et direkte bevis på barnemishandling (1).

Vitamin D-mangel (rakitt) kan gi veksthemming, skjelettdeformiteter, økt aktivitet av alkalisk fosfatase (ALP), feil i beinmineraliseringen, og noen får også tannforandringer (136). Blåe sclerae og hørselstap sees derimot ikke, som ved OI. En annen måte å skille rakitt fra OI, er ved radiologi som viser forandringer i vekstsoner i beinvev, med craniotabes, rosenkrans, hevelse av distale radius og ulna, hjulbeinhet og dobbeltmalleoler (137).

15) Røntgenbilde av et barn med rakitt.

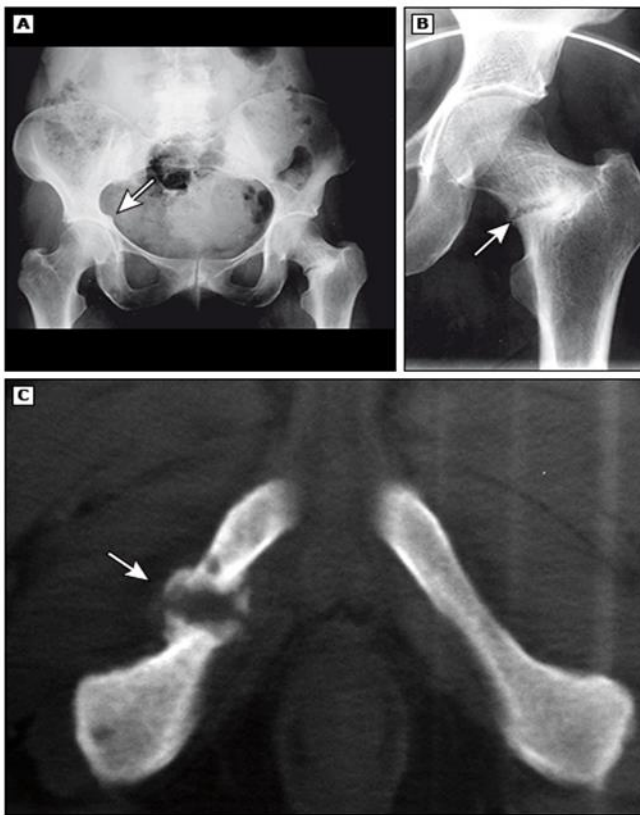


Anterioposteriort røntgenbilde av håndleddet og hånden hos et 3 år gammelt barn med rakitt. Legg merke til de brede metafysene. Fra Carpenter T. Overview of rickets in children.

UpToDate. URL: http://www.uptodate.com/contents/overview-of-rickets-in-children?detectedLanguage=en&source=search_result&search=rickets&selectedTitle=1%7E100&provider=noProvider

Osteomalasi kan gi beinsmerter, frakturer og ALP-stigning (138). Det er derimot ikke blåe sclerae eller hørselstap, som ved OI. Det vanligste radiologiske funnet er redusert beintetthet (osteopeni), men dette er ikke særlig spesifikt (138). Mer spesifikke radiologiske funn er forandringer i virvellegemene og Looser-soner (Milkman pseudofrakturer) (138).

16) Pseudofrakturer ved osteomalasi.



Røntgenbilder som viser pseudofrakturer i bekkenet (A) og venstre lårhals B) hos en pasient med osteomalasi, og et CT-bilde som viser en pseudofaktur i symphysis pubica (C) hos en pasient med osteomalasi. Fra Menkes CJ. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of osteomalacia. UpToDate. URL: http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment-of-osteomalacia?detectedLanguage=en&source=search_result&search=osteomalacia&selectedTitle=1%7E118&provider=noProvider

17) Tabell over andre sjeldne tilstander som påvirker skjelettet og som kan likne på OI.

Tilstand	Grad av benskjørhet	Kjennetegn	Gen	Arv	OMIM
Bruck syndrom	Moderat til alvorlig	Medfødte leddkontrakturer	FKBP10 (type 1), PLOD2 (type 2)	AR	259450 (type 1), 609220 (type 2)
Osteoporose-pseudogliom syndrom	Moderat	Medfødt blindhet	LRP5	AR	259770
Caffey disease	Ingen	Kortikal hyperostose	COL1A1	AD, AR	114000
Panostotisk fibrøs dysplasi	Alvorlig	Fibrøs dysplasi i alle ben	GNAS	Ingen	174800
Juvenil Pagets sykdom	Alvorlig	Økt aktivitet av ALP	TNFRSF11B	AR	239000
Hypofosfatemi	Mild til alvorlig	Redusert aktivitet av ALP	ALPL	AR, AD	241500
Cole-Carpenter syndrom	Alvorlig	Kraniosynostose, okuler proptose	Ukjent	Ukjent	112240
Hajdu-Cheney syndrom	Alvorlig	Økt beinresorpsjon	NOTCH2	AD	102500
Geroderma osteodysplasticum	Mild til moderat	Rynkete hud, kortvoksthet	GORAB	AD	231070
Idiopatisk juvenil osteoporose	Mild til moderat	Bare skjelettet er affisert	Ukjent	Ingen	259750
Dentinogenesis imperfecta	Ingen	Bare tennene er affisert	DSPP	AD	125490 (type II), 125500 (type III)

Tabellen er en modifisert og oppdatert utgave av tabellen fra Rauch F, Glorieux FH.

Osteogenesis imperfecta. Lancet 2004 Apr 24;363(9418):1377-85. Oppdateringer er hentet fra OMIM.

Den kliniske likheten fremheves ved at Bruck syndrom og osteoporose-pseudogliom syndrom tidligere ble kalt for henholdsvis «osteogenesis imperfecta med kongenitale leddkontrakturer» og «okulær form for osteogenesis imperfecta» (139-143). Caffey disease (infantil kortikal hyperostose) er en selvbegrensende, inflammatorisk tilstand hos små barn, med bløtdelshevelse, beinlesjoner og irritabilitet, som vanligvis helbredes spontant etter 2 års alder (144;145), men en perinatal dødelig form er også beskrevet (146). Panostotisk fibrøs dysplasi er den ekstreme varianten av polyostotisk fibrøs dysplasi, der alle beina er rammet, og kan ses som en del av McCune-Albright syndrom (147;148). Juvenil Pagets sykdom, også kalt for idiopatisk hypofosfatemi, kjennetegnes av økt beinomsetning og kan vanligvis skilles fra OI ved at serumnivåene av alkalisk fosfatase (ALP) er ekstremt høye (149;150). Hypofosfatemi varierer i klinikk, fra manglende beinmineralisering og dødfødsler til patologiske frakturer

som kun opptrer sent i voksen alder (151;152). Cole-Carpenter syndrom, med beinskjørhet, kraniosynostose, okulær proptose, og fravær av kollagen type 1-mutasjoner, har kun blitt beskrevet hos noen få pasienter (153), og arvemønsteret og den genetiske defekten er fortsatt ukjent. Ved Hajdu-Cheney syndrom er beinresorpsjonen økt, og det kan være en rekke andre symptomer, som forandringer i hodeskallen og mandibula, polycystiske nyrer og kardiovaskulære abnormaliteter (154-156). Geroderma osteodysplasticum kjennetegnes av kortvoksthet, slapp/løs hud og osteoporose (157), og i den første beskrivelsen av denne tilstanden ble pasientene sammenliknet med dvergene fra en Walt-Disney film (158). Idiopatisk juvenil osteoporose er en forbigående, nonhereditær form for barndomsosteoporose som kun involverer skjelettet, og som typisk utvikler seg hos tidligere friske prepubertale barn, uavhengig av kjønn (159). Spontan bedring er vanlig etter 3-5 år, men feilstillinger i ryggen og funksjonsnedsettelse kan vedvare (159). Dentinogenesis imperfecta (DI) kan forekomme isolert, uten OI, og inndeles i to typer, kalt DI type II og III (DI type I sees ved OI), som begge er autosomale tilstander forårsaket av mutasjoner i DSPP-genet (dentin sialofosphoprotein), uten noe tydelig skille (81;160;161).

Ehlers-Danlos syndrom (EDS), en annen arvelig bindevevssykdom som skyldes kollagenmutasjoner, har mange likhetstrekk med OI. Hovedkjennetegn ved EDS er leddhypermobilitet og hyperelastisk hud (3). I de fleste tilfeller mangler beinskjørhet og osteopeni, i motsetning til OI. Artrokalasitypen (tidligere kalt EDS VII A og B) er derimot aktuell som differensialdiagnose, både ut fra liknende klinikk og mutasjoner i COL1A1 og COL1A2 (3). Det er også beskrevet visse kollagenmutasjoner som gir OI/EDS-kombinasjonssyndrom (162-166).

SimulConsult, se <http://www.simulconsult.com/>, er et dataprogram der man kan plote inn de kliniske funnene hos en pasient og få relevante differensialdiagnoser. Her finner man over 4900 diagnoser. Dette kan anbefales til alle leger innen genetikk og nevrologi.

3.6 Oppfølging og behandling

Alle OI-pasienter bør ha regelmessig oppfølging (9). Omfanget og hyppigheten vil variere avhengig av pasientens alder og tilstandens alvorlighetsgrad. Det er viktig å fange opp

potensielle komplikasjoner, slik at man kan sette i gang effektive tiltak så raskt som mulig (13).

Hovedpunkter i oppfølgingen av OI-pasienter, etter anbefalinger i UpToDate (13) og TRS (9):

- Ortopedi. Regelmessige målinger av høyde, vekst og hodeomkrets. Skjelettrøntgen bør tas når diagnosen stilles og deretter jevnlig med 1-2 års mellomrom. Se etter frakturer og deformiteter. DXA scan og måling av beinmarkører hører til kontrollene ved bisfosfonatbehandling, som gjøres minst en gang i året.
- Tenner/orale forhold. Barn med OI bør ha sin første undersøkelse hos tannlege ved 2 års alder, og deretter minst en gang årlig. Oppfølgingen individualiseres ved tegn på dentinogenesis imperfecta (DI). Norske OI-pasienter bør ta tidlig kontakt med Tannkompetanse (TAKO)-senteret (167). Det er viktig å unngå hull (karies), fordi en OI-tann svekkes av boring og fyllinger.
- Hørsel. Første kontroll anbefales ved 5 års alder, om det ikke har vært noe spesielt å bemerke før det. Ved normale funn kan hørselen kontrolleres hvert 3.-5. år frem til 30 års alder.
- Syn. Bør kontrolleres før skolestart.
- Nevrologi. Nevrologisk undersøkelse og CT og/eller MR av hodet, gjøres på bakgrunn av symptomer og funn.
- Hjerte og lunger. Elektrokardiografi (EKG) og ekkokardiografi (ekko) hvert andre år, og tidlig spirometri hos alle personer med OI type III og andre moderate til alvorlige OI typer.
- Graviditet. OI reduserer ikke muligheten for å bli gravid. Fertile kvinner med OI som bruker bisfosfonater, bør ta en graviditetstest før hver behandling, og hvis denne testen er positiv, gis ikke bisfosfonater før etter at barnet er født (2). Gravide kvinner med OI som har alvorlige skjelettdeformiteter og er kortvokste, bør følges opp på sykehuset som et risikosvangerskap (71). Dette skyldes ikke bare maternelle forhold, da også fosteret kan ha OI. I en retrospektiv studie av 167 svangerskap der barnet hadde OI (168), var det en relativt høy frekvens av seteleie (37 %) rundt termin. Keisersnitt

senket ikke frakturnraten i forbindelse med fødselen hos barn med OI typene II, III og IV, og det forlenget heller ikke overlevelsen hos barn med OI type II.

- Ernæring. Adekvat inntak av vitamin D (10µg per dag) og kalsium (800-1000 mg), gjennom et sunt og variert kosthold eller ved hjelp av kosttilskudd. Se norske anbefalinger fra Helsedirektoratet (169).

Det er også viktig å ta hensyn til de psykososiale forholdene som kan følge med det å ha OI (9;170). Hvordan OI vil påvirke pasientens liv, avhenger av mange faktorer, og det som kan oppleves som svært belastende for noen pasienter, kan være helt uproblematisk for andre pasienter. Foreldre kan bli mistenkt for barnemishandling i tilfeller der diagnosen ikke er helt sikker fra starten av, og dette kan skape skyldfølelse, frustrasjon og angst hos foreldrene (9). OI-barn med store bevegelsesvansker og med stor frakturnrisiko, vil ha vanskeligheter med å delta i de samme aktivitetene som andre barn. I ungdomstiden kan det være bekymringer rundt kropp og utseende. Mange OI-voksne vil i større grad enn andre oppleve et konfliktforhold mellom krav fra yrkeslivet og egen kapasitet, og det kan være mye usikkerhet rundt det å få egne barn (9). Pasienter med OI og deres pårørende bør informeres og veiledes, slik at de kan mestre livet med OI på best mulig måte, og de må få muligheten til å snakke om diagnosen og erfaringer rundt denne, eventuelt sammen med en psykolog/psykiater. Noen har glede av å komme i kontakt med andre OI-pasienter og deres familier.

Alle pasienter med OI anbefales å ta kontakt med et medisinsk senter som har spesialkompetanse på OI (13), slik som TRS kompetansesenteret for sjeldne diagnoser i Norge.

18) TRS-bilde.



Fra TRS. URL: <http://www.sunnaas.no/omoss/avdelinger/trs/Sider/side.aspx>

TRS kompetansesenteret for sjeldne diagnoser er en del av Sunnaas sykehus HF i Helse Sør-Øst RHF og ligger på Nesodden utenfor Oslo. TRS bygger opp kompetanse, formidler kunnskap og gir veiledning angående ulike forhold knyttet til OI (171). Brukermedvirkningen står sentralt i virksomheten deres. Diagnosegruppens organisasjoner har i stor grad deltatt i utformingen av TRS. TRS skal ikke erstatte det lokale tjenesteapparatet, men fungere som et supplement til dette (171). Det innebærer samarbeid mellom brukere, fagpersoner på alle nivå i ulike etater og fagpersoner på TRS. Ut fra tverrfaglig vurdering tilbyr TRS (171):

- Oppfølging og rådgivning gjennom brev eller telefon.
- Lokal oppfølging på hjemstedet, der TRS kan møte og samarbeide med bruker selv, pårørende, lokalt hjelpeapparat og andre fagpersoner i ulike etater.
- Kurs ved senteret med ulike tema. Kursene er både for brukere og pårørende og/eller fagfolk. Under kurs kan brukere, pårørende og eventuelt fagpersoner bo på senteret.
- Opphold som tilrettelegges individuelt ut fra den enkeltes behov og i samarbeid mellom bruker og fagpersoner på TRS.

Per i dag fins det ingen kurativ behandling for OI (172). Mål for behandlingen er å redusere frakturnraten, minimalisere smerter, korrigere deformiteter, øke beintetthet, og optimalisere funksjon og bevegelighet (1;173;174). Behandlingen krever et tverrfaglig team (172;175;176), av blant annet leger som har spesialkompetanse på OI, fysio- og ergoterapeuter, ortopeder, nevrokirurger, tannleger og øre-nese-hals-spesialister.

Foreldre og andre omsorgspersoner bør instrueres av en fysioterapeut i forskjellige teknikker for sikker håndtering av små OI-barn. Forsiktighetsregler ved OI (9;71):

- Unngå brå bevegelser.
- Ikke dra, skyv eller vri i armer, føtter og hodet.
- Løft barnet med spredte fingre og støtt alle kroppsdeler. Ikke løft barnet under armene på grunn av fare for ribbeinsbrudd. Løft under rumpen ved stell/bleieskift.
- Gi god støtte når barnet skal stå.

- Unngå belastende posisjoner som å vri og bøye i ryggen, ligge forover med strake bein, stå i bro.

Man må samtidig huske på at OI-barn, så langt som mulig, får utfordringer og blir stimulert som andre barn (9). Det er en myte at OI-barn skal bæres på pute og ligge mest mulig i ro (71).

For at fysioterapeuten skal kunne gi en god og målrettet behandling, gjøres først en grundig kartlegging av OI-pasienten (9). Funksjonelle tester som BAMF (Brief Assessment of Motor Function) (177), GMFM (Gross Motor Function Measure) (178) og Bleck score (179), har blitt validert for OI. I behandlingen fokuserer fysioterapeuten særlig på å øke mobilitet og forebygge kontrakturer og beintap sekundært til immobilisering/inaktivitet (1;175). Ortoser og fotsenger kan virke stabiliserende ved hypermobilitet og instabilitet i ankler og føtter (173). Tilrettelegging av omgivelsene og bruk av tekniske hjelpemidler, som krykker og rullestol, kan bidra til større bevegelsesfrihet, og vurderes etter behov, i samarbeid med en ergoterapeut (9).

OI-pasienter bør oppfordres til fysisk aktivitet, men de bør velge aktiviteter der frakturrisikoen ikke er altfor stor. Svømming anbefales (71). Fysioterapeuten kan hjelpe til med å tilpasse et sikkert og effektivt treningsprogram. Takken og andre viste i en studie at barn med OI har god effekt av å trene både kondisjon og styrke (180), og denne studien vil med stor sannsynlighet også være overførbart til voksne.

Immobiliserte barn kan ha effekt av helkroppsvibrasjon. I en studie av fire OI-barn (OI type III/IV) som fikk vibrasjonsterapi (181), klarte to barn etter hvert å sitte oppreist og to andre barn klarte å gå med minimal støtte, noe som ikke hadde blitt oppnådd etter flere år med bisfosfonatterapi.

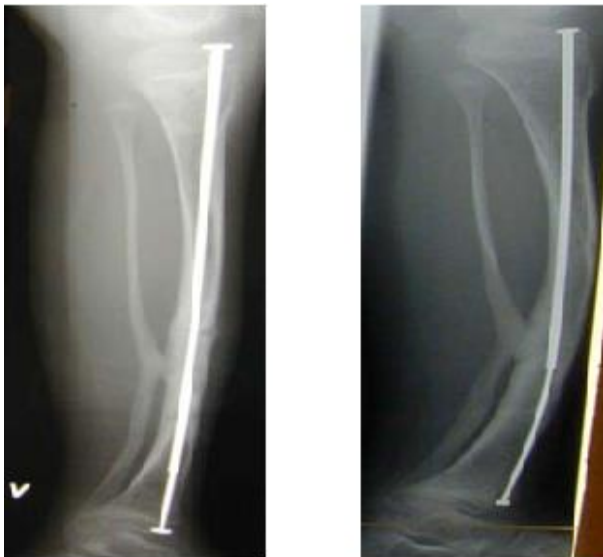
Ved brudd hos OI-pasienter, anbefaler TRS følgende fremgangsmåte (9):

- Bruddene kan være vanskelige å se på røntgen. Stol på klinikken. Mistanke om brudd er brudd inntil det motsatte er bevist.
- Gi god smertebehandling, da brudd er like smertefullt hos personer med OI som hos andre.

- Sørg for god immobilisering av bruddstedet for å redusere smerter og unngå deformiteter.
- Lette gipsar og bandasjer bør brukes, og immobiliseringsperioden bør være så kort som mulig. Det er viktig å komme tidlig i gang med opptreninga.
- Ved kompliserte brudd bør operasjon vurderes, også hvis det i utgangspunktet foreligger en deformitet av den knokkelen som er brukket.

Ortopedisk kirurgi kan være indisert ved alvorlige skjelettdeformiteter. Intramedullær nagling med osteotomi benyttes for å korrigere deformiteter i de lange rørknoklene, spesielt femur og tibia, og for å stabilisere lange rørknokler som ofte brykker (175). Operasjonen utføres av en erfaren ortoped med kunnskap om OI. Teleskopnagler følger beinveksten, i motsetning til ikke-ekspanderende nagler, og er egnet hos barn over 2 år som vokser mye (172). Da slipper man at naglene blir for korte og unngår mange reoperasjoner. Det er mest erfaring med typene Fassier-Duval (182), Bailey-Dubow (183) og Sheffield (184) ved OI.

19) Sheffield teleskopnagle.



Naglen består av en «female» og en «male» del som settes inn i marghulen fra leddet proksimalt og distalt. De er festet i epifysebrusken, slik at de følger med veksten i hver sin retning. Venstre bilde; noen uker postoperativt sees tilheling i osteotomispaltene. Høyre bilde; samme tibia noen måneder seinere. Man ser tydelig at naglen forlenges med barnets vekst. Fra Ortopedisk Avdeling, Haukeland Sykehus, Bergen. URL: http://metodebok-ortopedi.ihelse.net/Metodebok_leger/forlengbar_margnagle.htm

Hos pasienter med alvorlig skoliose, har det vist seg at spondylodese (avstivning av ryggen) kan redusere smerter, fatigue og subjektiv dyspné, samt bedre egen oppfatning av kompetanse (185).

Ved nevrologiske problemstillinger bør nevrokirurg kontaktes. Sawin og andre så på behandlingen av kraniovertebrale anomalier hos 25 pasienter med kongenitale osteokondrodysplasier (18 med OI, fire med Hajdu-Cheney syndrom og tre med spondyloepifyseal dysplasi) (186). Pasienter med hydrocephalus fikk ventrikkelshunt. Tidlig intervensjon med occipitocervikal støtte kunne forhindre progresjon av basilær invaginasjon/impresjon (BI). Reversibel BI (40 %) ble behandlet med bakre fossadekompresjon og occipitocervikal fusjon, mens irreversibel BI (60 %) ble behandlet med transoral-transpalatopharyngeal dekompresjon. Til tross for suksessfull dekompresjon, progredierte 80 % av BI i løpet av 6 år postoperativt.

Tennene til OI-pasienter kan dekkes med kroner når det er fare for slitasje og tap av bitthøyde (167). En tannskinne til bruk om natten kan også beskytte tennene noe.

Voksne OI-pasienter med hørselstap kan ha effekt av stapeskirurgi (187-189) og bør henvises til øre-nese-hals-spesialist for vurdering. Cochleaimplantat kan forsøkes ved total døvhet (190). Det er ikke blitt rapportert om positive effekter på hørselen ved bisfosfonatterapi, men en studie har vist at bisfosfonatterapi hos OI-barn muligens kan bremse hørselstaputviklingen (191).

Hjerteklaffefeil ved OI kan behandles med implantasjon av ny klaff («valve replacement») eller rekonstruksjon av klaffen («valve repair») (192).

Når OI-pasienter skal opereres, er det viktig å vite at anestesi er mer risikofylt enn hos resten av den generelle befolkningen (92). Noen OI-pasienter kan være vanskelig å posisjonere på operasjonsbordet, og tilgang til luftvei er ofte vanskelig tilgjengelig. Blødninger oppstår lett under operasjonen, på grunn av blødningstendens. Kropptemperaturen kan øke under og etter operasjonen. Årsaken til økt kroppstemperatur er ukjent, men det kan ha sammenheng med økt metabolisme. Malign hypertermi er også beskrevet (193). For å unngå dette, bør pasientbekledningen være begrenset, og isposer kan brukes til nedkjøling. Anestesimidler som atropin bør unngås. Respirasjonssvikt kan inntre som følge av skjelettdeformiteter, og noen

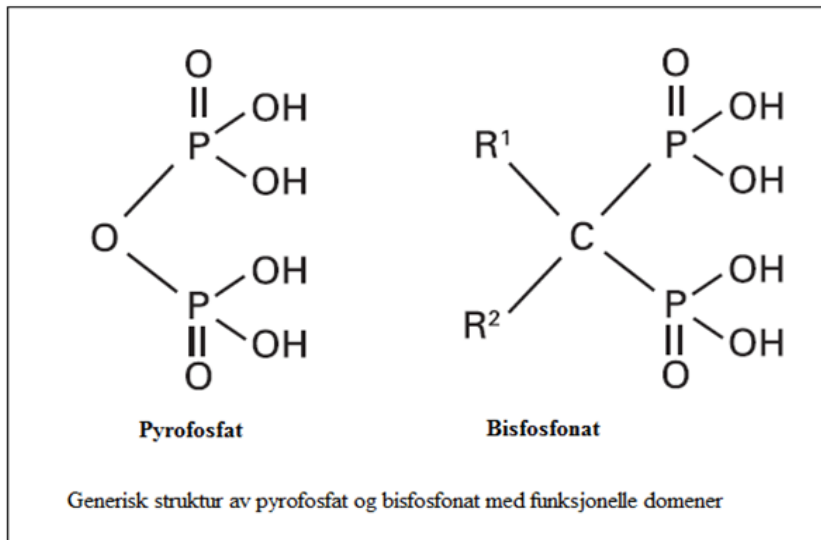
OI-pasienter har medfødt hjertefeil. Operasjoner på OI-pasienter krever god forberedelse. I de aller fleste tilfeller forløper det hele uten problemer (172).

3.6.1 Bisfosfonatterapi

Mange medikamenter har vært forsøkt som behandling ved OI. I 1981 vurderte Albright en rekke publiserte artikler om medikamentell behandling av OI, som anbefalte 20 forskjellige midler (194), blant annet kalsitonin, anabole steroider, østrogener, kortison, vitamin C, vitamin D, kalsium og magnesium, og han konkluderte med at ingen av disse midlene var av verdi for OI-pasienter. Vendepunktet kom i 1987, da Devogelaer rapporterte om betydelig klinisk og radiologisk bedring hos en 12-årig pasient med OI som i ett år hadde fått oral pamidronat (195).

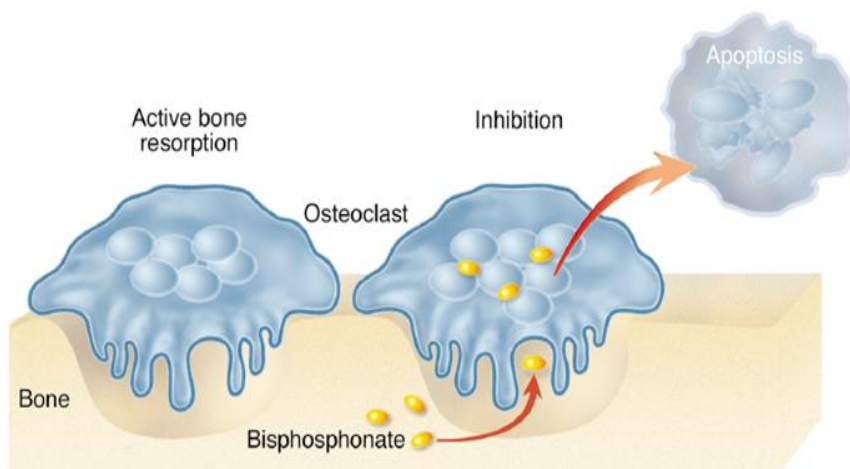
Pamidronat hører til bisfosfonatene, en medikamentgruppe av antiresorptive midler som er i utstrakt bruk i behandlingen av etablert osteoporose hos både kvinner og menn (196). Store studier av høy kvalitet viser at bisfosfonater reduserer risikoen for osteoporotiske frakturer (196-199). Bisfosfonater er derivater av pyrofosfat hvor oksygenatomet mellom fosforatomene er byttet ut med ett karbonatom (196). Strukturen til de to sidekjedene, R1 og R2, bundet til karbonatomet, bestemmer den biologiske aktiviteten til bisfosfonatet (196). Den ene sidekjeden sørger for bisfosfonatets antiresorptive egenskaper. Aminobisfosfonater har en nitrogenforbindelse i sidekjeden, noe som øker det antiresorptive potensialet i forhold til bisfosfonater uten nitrogenforbindelse. Den andre sidekjeden sørger for bisfosfonatets affinitet til hydroksyapatitt på beinoverflaten. Aminobisfosfonater tas opp av osteoklastene og hemmer farnesylpyrofosfatsyntetase (FPFS), et nøkkelenzym i mevalonatmetabolismen (200;201). Dette medfører manglende prenylering av små signalproteiner (Rho, Ras), noe som resulterer i nedsatt funksjonsevne av osteoklastene og apoptose (200;201). Bisfosfonater uten aminogruppe bidrar til danning av en cytotoxisk ATP-analog som induserer apoptose av osteoklasten (196). Hemming av osteoklastaktivitet og apoptose fører til redusert beinomsetning. I løpet av dager til uker kan man påvise reduksjon i markører for osteoklastaktivitet, noe senere også reduksjon i markører for osteoblastaktivitet (196). Dette innebærer at resorpsjonskaviteter i beinvevet fylles. Som følge av økt sekundær mineralisering, blir det en økning i beintetthet uten vesentlig økning i beinvolumet (196). Det er også beskrevet virkningsmekanismer på osteoblaster og osteocytter (202).

21) Generisk struktur av pyrofosfat og bisfosfonat med funksjonelle domener.



Fra Syversen U, Halse JJ. [Bisphosphonate treatment of osteoporosis and other skeletal diseases]. Tidsskr Nor Lægeforen 2011 Feb 4;131(3):244-7.

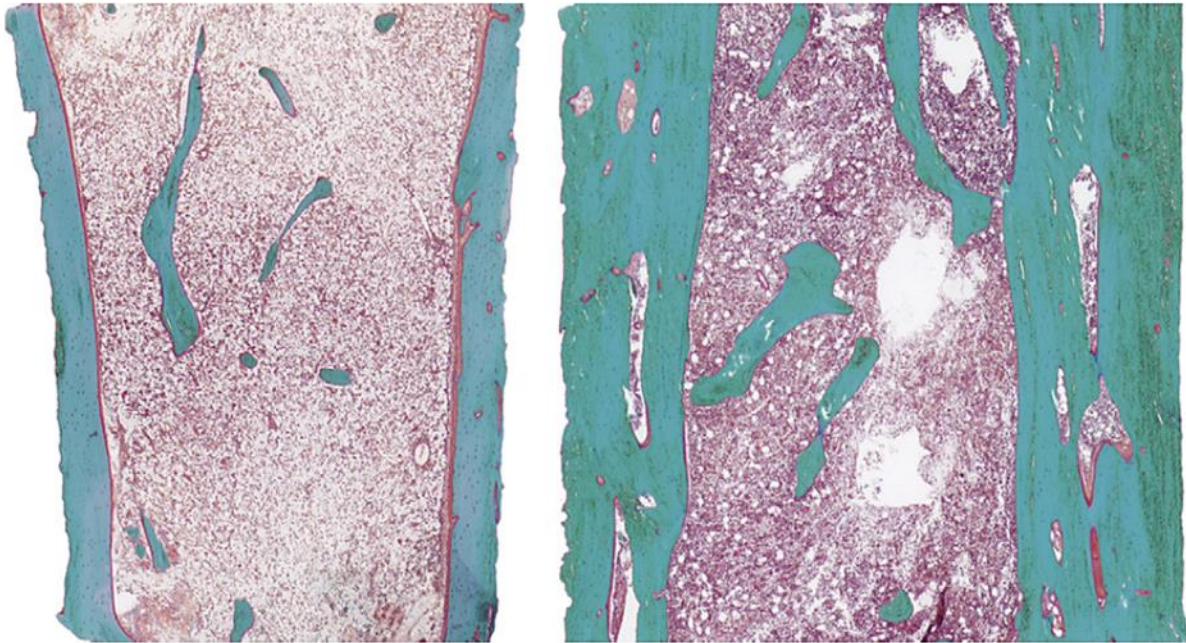
22) Virkningsmekanismen til bisfosfonater.



Fra Lindsay R. Modeling the benefits of pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. J Clin Invest 2002 Nov;110(9):1239-41.

Beinbiopsier fra OI-barn som har blitt behandlet med bisfosfonater, har vist at hovedeffekten til bisfosfonater er å øke kortikal tykkelse (203). Dette skjer ved at bisfosfonater hemmer beinresorpsjonen på innsiden av cortex, mens utsiden fortsetter å vokse ved periostal apposisjon. Tykkelsen av trabekelnettverket endres ikke (203).

23) Beinbiopsi før og etter bisfosfonatbehandling.



Beinbiopsi fra crista iliaca (hoftekammen) hos en gutt med OI type I. Venstre bilde er tatt da gutten startet med pamidronatbehandling, og høyre bilde er tatt 3 år etter. Legg merke til at den kortikale tykkelsen har mer enn tredoblet seg. Fra Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. Best Pract Res Clin Rheumatol 2008 Mar;22(1):85-100.

Åtte ulike bisfosfonater er registrert i Norge (9), og det fins både orale og intravenøse bisfosfonater:

- Oral og intravenøs etidronat (Didronel®).
- Intravenøs pamidronat (Aredia®).
- Oral alendronat (Fosamax®).
- Oral risedronat (Optinate®).
- Oral ibandronat (Boniva®).
- Intravenøs zoledronsyre (Zometa®, Aclasta®).

Alle typene har vært benyttet som behandling ved OI, men i Norge har man brukt alendronat, pamidronat og zoledronsyre (9).

Etter oppdagelsen til Devogelaer av bisfosfonater som behandling ved OI, er det gjort flere studier av bisfosfonatterapi, mesteparten ikke-kontrollerte studier der barn med OI har fått intravenøs pamidronat, og disse studiene har vist positive effekter i form av økt beintetthet (BMD), redusert frakturnrate, mindre smerter og bedre motilitet (204-213). I dag anbefales bisfosfonatterapi til alle pasienter med moderat til alvorlig OI (123), bortsett fra ved OI type VI med mineraliseringsdefekt (214). Da vil de positive effektene veie opp for potensiell risiko (2).

En systematisk oversikt i Cochrane Library fra 2008 over bisfosfonatterapi hos barn og voksne med forskjellige typer OI (14), vurderte effektiviteten og sikkerheten av bisfosfonater når det gjaldt å øke beintetthet (BMD), redusere antall frakturer og bedre klinisk funksjon (mindre smerter, bedre vekst og mobilitet). Studier ble innhentet fra Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group Trials Register, ved hjelp av referanser fra utvidete søk i elektroniske databaser som PubMed. Seleksjonskriteriene var randomiserte og kvasi-randomiserte studier som sammenlignet bisfosfonater med placebo, ingen behandling eller liknende intervensjoner ved forskjellige typer OI. Åtte studier ble inkludert (403 deltakere): Adami 2003 (215;216); Chevrel 2006 (217); Dimeglio 2006 (218;219); Gatti 2005 (220); Ward 2004 (221); Letocha 2005 (222); Sackers 2004 (223), Seikaly 2005 (224). Data som sammenlignet orale bisfosfonater med placebo, kunne ikke legges sammen. I en studie fant man en signifikant forskjell i fraktur risikoreduksjon og antall frakturer, til fordel for bisfosfonater, mens det var ingen forskjeller i de tre gjenstående studiene. To studier la frem data for spinal BMD, der den ene studien fant signifikant økt lumbalcolumna BMD ved 12 måneder, og den andre studien fant økt lumbalcolumna BMD ved 12, 24 og 36 måneder, begge til fordel for bisfosfonater. Innsamlet data som sammenlignet intravenøse bisfosfonater med placebo, viste ingen signifikant endring i antall deltakere med minst en fraktur, RR 0,56 (95 % KI 0,30 til 1,06), og i den gjenstående studien fant man ingen signifikant forskjell i frakturinsidens. For spinal BMD fant man ingen signifikant forskjell i innsamlet data for to studier, MD 9,96 (95 % KI -2,51 til 22,43), men i den gjenstående studien var det en signifikant forskjell i gjennomsnittlig prosentendring i spinal BMD, til fordel for intravenøse bisfosfonater ved 6 og 12 måneder. En studie sammenlignet oral alendronat med intravenøs pamidronat og viste ingen signifikante forskjeller i BMD. Det var ufullstendig data for vekst, beinsmerter og funksjonelle utfall etter bisfosfonatterapi. I konklusjonen mente forfatterne at det var bevis som talte for at orale eller intravenøse bisfosfonater øker BMD hos barn og voksne med OI. Det var ingen forskjeller i deres evne til å øke BMD, og det var uklart om de

minsket antall frakturer. Det kunne ikke sies med sikkerhet om bisfosfonater bedret klinisk status. Fremdeles kreves det mer forskning på bisfosfonater, særlig randomiserte kontrollerte studier, for å avgjøre om økningen i BMD kan assosieres til redusert antall frakturer og bedring i klinisk status, for å etablere et optimalt behandlingsregime (preparat, metode, varighet), og for å finne ut mer om langtidseffekter og sikkerheten rundt bisfosfonatterapi.

Det er mest klinisk erfaring med intravenøs pamidronat som behandling ved OI (123). Intravenøs pamidronat gis i sykluser. En mye brukt protokoll, utarbeidet ved Shriners Hospital for Children i Montreal, er doser fra 0,5 mg/kg/dag til 1 mg/kg/dag (avhengig av alder), over tre påfølgende dager, hver 2.-4. måned (1). Dette korresponderer med en årlig dose på 9 mg/kg. Infusjonstiden bør ligge rundt 3-4 timer.

Flere land har i senere tid gått over til intravenøs zoledronsyre (2). Dette har en mer praktisk behandlingsprotokoll, der infusjonen gis i løpet av en dag hver 6. måned hos barn og en gang i året hos voksne. Infusjonstiden på rundt 45 minutter, er også raskere. Vuorimies og andre så på zoledronsyrebehandling hos OI-barn i en studie fra 2010 (225), der 17 barn med mild OI (OI type I) i alderen 1,5-16,8 år ble behandlet i 1-3 år med 0,05 mg/kg zoledronsyre hver 6. måned. Median BMD z-score i lumbalcolumna økt fra -2,0 til -0,7 etter 2 års behandling. Selv om frakturinsidensen i de to årene før behandlingen var større enn i det første året med behandling, 6,5 versus 4 frakturer/år, er det vanskelig å avgjøre ut fra disse tallene om frakturnraten virkelig sank, på grunn av kortvarig oppfølging og et lavt antall frakturer. Barros og andre vurderte effektiviteten og sikkerheten av zoledronsyre sammenlignet med pamidronat i en studie fra 2012 (226), der 23 OI-barn ble randomisert til behandling med pamidronat eller zoledronsyre i 1 år. Etter behandlingen, økte median BMD i lumbalcolumna med 51,8 % ($p = 0,053$) i pamidronatgruppen og med 67,6 % ($p = 0,003$) i zoledronsyregruppen, og parallell forbedring ble observert for Z-score med -5.3 til -3.8 ($p = 0,032$) i pamidronatgruppen og -4.8 til -2.3 ($p = 0,007$) i zoledronsyregruppen. Z-score i zoledronsyregruppen var høyere sammenlignet med pamidronatgruppen, men endringen var bare nesten signifikant ($p = 0,053$). Milde bivirkninger var likt i begge grupper. Det ble konkludert med at zoledronsyre er et godt alternativ til pamidronat.

De fleste OI-pasienter i Norge har fått intravenøs pamidronat (9). Ungdom og personer med mildere OI har fått oral alendronat. Det er nå besluttet at man skal benytte intravenøs zoledronsyre til alle over 2 år som fyller kriteriene for behandling (9). De barna som per i dag får intravenøs pamidronat vil gå over til intravenøs zoledronsyre.

Oppstart av behandling med bisfosfonater er ikke avhengig av OI type, men av klinisk alvorlighetsgrad (123). Som behandlingsindikasjoner regnes moderat OI (> 2 frakturer per år, kompresjonsfrakturer i ryggen, deformiteter), alvorlig OI (fraktur før og/eller i forbindelse med fødsel, store deformiteter), gjentatte brudd som fører til langvarig immobilitet, og store ortopediske operasjoner (osteotomier) (9). Infusjon med bisfosfonater gis senest 48 timer før planlagt ortopedi (9). Barn med mild OI (mindre enn 2 brudd i året, ingen kompresjonsfrakturer i ryggen eller deformiteter) anbefales ikke bisfosfonatterapi, før positive effekter kan demonstreres i randomiserte kontrollerte studier (123). Ved ortopediske operasjoner som innebærer osteotomi, skal det ikke gis infusjon med bisfosfonater de første 4 månedene etter inngrepet (227). Hvis det skulle være aktuelt å starte opp behandling med bisfosfonater hos barn med OI i Norge, kan man ta kontakt med TRS eller nærmeste regionale barneavdeling (Oslo universitetssykehus, Haukeland, Trondheim eller Tromsø) for nærmere informasjon.

Bisfosfonatbehandling har mindre effekt hos voksne OI-pasienter enn hos barn. Chevrel og andre gjorde en 3-årig randomisert kontrollert studie for å evaluere effekten av oral alendronat hos 64 voksne OI-pasienter (217). Gjennomsnittlig økning i lumbal BMD var $10,1 \pm 9,8$ % ($p < 0,001$) i alendronatgruppen og $0,7 \pm 5,7$ % i placebogruppen, og det ble konkludert med at oral alendronat økte BMD hos voksne OI-pasienter. Frakturraten var derimot ikke signifikant forskjellig mellom de to gruppene, slik som ble vist i en 2-årig randomisert kontrollert studie av oral olpadronat hos OI-barn (223). Denne forskjellen kan forklares av at beinomsetningen er endret hos voksne (2). Oppstart av behandling hos voksne OI-pasienter bør vurderes ved nye brudd, brudd i ryggen, tiltagende smerter og nedsatt BMD (9). T-score $\leq -2,5$ er WHO's kriterium for osteoporose (228;229) og kan brukes som behandlingsindikasjon. I Norge gis det nå intravenøs zoledronsyre (Zometa/Aclasta®) til alle voksne pasienter med OI som fyller kriteriene for behandling (9). Fertile kvinner anbefales å ta en graviditetstest før oppstart av behandlingen (2), fordi bisfosfonater kan påvirke fosteret. To unge kvinner med OI som fikk intravenøs pamidronat før konsepsjon, tok likevel ingen skade av dette (230), og i en litteraturstudie som inkluderte 51 tilfeller med eksponering av bisfosfonater før eller under svangerskapet, var det ikke beskrevet noen skjelettnormaliteter eller medfødte misdannelser hos fosteret (231). Hvis det skulle være aktuelt å starte opp behandling med bisfosfonater hos voksne med OI i Norge, kan man ta kontakt med TRS eller endokrinologisk seksjon ved Oslo Universitetssykehus, Aker sykehus.

Under behandlingen med bisfosfonater foretas kontroller, med klinisk status, måling av beinmarkører og DXA scan, eventuelt også røntgenbilder (2). Det er ønskelig å øke beintettheten og redusere beinmarkører til verdier som ligger ved nedre grense av normalområdet (196). Denne anbefalingen er basert på post hoc-analyser av sammenhengen mellom serumnivåer av beinmarkører og frakturrisiko i alendronat- og zoledronatstudiene, som begge viste at et lavere nivå av beinmarkører var assosiert med lavere frakturrisiko (232;233).

Varigheten av behandlingen er ikke avklart. Noen anbefaler at barn kan behandles inntil de er utvokst (123). Voksne behandles gjerne i 3-5 år, og så vurderer man om man skal fortsette behandlingen eller ta en behandlingspause, avhengig av hva kontrollmålingene viser (234). Mesteparten av de positive effektene ved bisfosfonatterapi ser uansett ut til å komme i løpet av de første 2-4 år med behandling (235).

For orale bisfosfonater er de vanligste bivirkningene kvalme og dyspepsi, sjeldnere øsofaguserosjoner og magesår (196). For intravenøse bisfosfonater er den hyppigste bivirkningen akuttfasereaksjoner og et influensaliknende syndrom med myalgier og feber, som typisk utvikler seg i løpet av den første dagen etter injeksjonen (196). De seneste årene har man også beskrevet kjevebeinsosteonekrose og atypiske femurfrakturer under langtidsbehandling for alle bisfosfonater (234). Disse to alvorlige bivirkningene er imidlertid så sjeldne, med risikoestimer på 1/10 000 – 1/100 000 hos voksne osteoporosepasienter, at de i liten grad påvirker den gunstige risiko-effekt-ratioen for bisfosfonater (236;237). Hverken kjevebeinsosteonekrose eller atypiske femurfrakturer har blitt rapportert hos OI-barn som behandles med bisfosfonater (13), og en direkte patogenetisk sammenheng mellom disse tilstandene og bisfosfonatbruk mangler (234). Det ser ikke ut til at bisfosfonater svekker beinkvaliteten eller bruddtilhelingen, til tross for den signifikante reduksjonen i beinomsetningen (2). Beinbiopsier fra 45 OI-barn som ble behandlet med intravenøs pamidronat i gjennomsnitt 2,4 år, viste god beinformasjon og beinmineralisering (203). Langvarig behandling med bisfosfonater hos OI-barn er heller ikke assosiert med uheldige virkninger på vekst (204;208;238).

3.6.2 Eksperimentelle behandlinger

Veksthormon (GH) har blitt testet ut i mindre pasientgrupper siden 1975 (239), men det anses fremdeles som eksperimentelt, og det fins ingen standardiserte retningslinjer for bruk av dette i behandlingen (13). Den teoretiske begrunnelsen for GH-terapi er at GH stimulerer beindannelse og gir økt høydevekst (172). Ingen studier har vart over to år. I en oversiktsartikkel av Antoniazzi og andre fra 2000 (104), ble det vist til 22 OI-pasienter som hadde hatt positive effekter på beinomsetningen, beintetthet og veksthastighet under GH-behandling. I en studie på kalsiumkinetikk (240) oppdaget man at mer kalsium ble tilgjengelig for beinmineralisering etter GH-behandling. Marini og andre gav GH (0,1-0,2 IU/kg per dag i seks av de syv dagene per uke) i 1 år til 26 barn med OI typene III og IV i en studie fra 2003 (241). Omtrent halvparten av barna responderte med en økning i lineær vekst på 50 % eller mer fra før behandlingen. De som hadde en slik vekstøkning, hadde også økt vertebral BMD og nedsatt frakturrisiko. Økte nivåer av prokollagen type I C-terminalt propeptid (PICP), ble satt i sammenheng med behandlingsrespons på GH. Et «cut-off»-nivå av PICP på 86µg/ml, predikerte 73 % sannsynlighet for behandlingsrespons. GH kan også kombineres med bisfosfonater i behandlingen av OI, og dette kan ha bedre effekt enn bisfosfonater alene. I en studie av Antoniazzi og andre fra 2010 (242), fikk 30 barn med OI (typene I, III og IV) neridronat i 12 måneder, for så å bli randomisert til 12 måneders videre behandling med rekombinant GH (rGH) pluss neridronat eller neridronat alene. Det var en signifikant økning i BMD og veksthastighet hos den gruppen som fikk GH, sammenliknet med kontrollgruppen ($p < 0,05$), men det var ingen forskjeller i frakturnrate.

Parathyroideahormon (PTH) har blitt testet ut i behandling av osteoporose hos postmenopausale kvinner og vist gode resultater (243). Det er også mulig at PTH ville hatt effekt hos barn med OI, men da det viste seg at rotter som fikk PTH, utviklet osteosarkom (244), og liknende kunne skje hos mennesker (245), har man foreløpig bestemt at PTH ikke skal brukes hos barn.

Mesenkymale stamceller (MSC) har evnen til å fornye seg selv og differensiere til forskjellig vev, inkludert bein (246). Prekliniske modeller har vist at transplantasjon av MSC fra beinmargen, har potensial for å korrigere arvelige skjelettsykdommer. Horwitz og andre utførte allogene beinmargstransplantasjon (BMT) på fem barn med alvorlig OI i en studie fra 2001 (247). Tre av barna hadde en vellykket transplantasjon, og hos disse barna fant man en bedring i veksthastighet og økning i totalt beinmineralinnhold (BMC). Seks måneder etter

beinmargstransplantasjon, forsøkte Horwitz og andre en annen tilnærming, da isolerte allogene beinmargsderiverte MSC ble infundert til de samme pasientene (248). Ved hjelp av et reporter-gen så man at de transplanterte celler hadde slått seg ned i forskjellig vev, inkludert bein, hos pasientene, med 1,5-2 % engraftment. Veksthastigheten steg nå mer seks måneder etter MSC-infusjonene enn i seks månedersperioden mellom BMT og MSC-infusjonene. Studien mottok blandede reaksjoner i fagmiljøet (249;250). Intrauterin transplantasjon (IUTR) kan virke enda mer lovende (172). Le Blanc og andre utførte IUTR av allogene føtale MSC i en pasient med alvorlig OI og oppnådde 7 % engraftment (251), men de potensielle fenotypiske effektene ble maskert av bisfosfonatterapi. Panaroni og andre viste at IUTR av voksen beinmarg i OI-mus reduserte perinatal dødelighet og gav en bedre fenotype (252). Slik stamcelleterapi krever likevel mer forskning før det kan anbefales til OI-pasienter (13).

Det gjøres også en del forskning på genterapi som behandling ved OI. Wang og andre dyrket fibroblaster fra et tilfelle med OI type IV og fikk antisense oligodeoksynukleotider til å undertrykke det muterte kollagenallelet i cellene, uten å påvirke ekspresjonen av det normale allelet, slik at den alvorlige OI typen ble biokjemisk endret til mild OI (253). Resultatene var imidlertid utilstrekkelig for klinisk intervensjon. Chamberlain og andre brukte en adenoassisert virus-vektor til å inaktivere det muterte kollagen-genet ex vivo i mesenkymale stamceller (254). Reinfusjon av cellene i en musemodell førte til beindannelse. Prockop skrev en kommentar til denne tilnærmingen med gentargeting (255), der han gav uttrykk for optimisme, samtidig som han pekte på en del problemer.

4 Diskusjon og konklusjon

OI er en sammensatt diagnose som kan gi opphav til mange ulike problemstillinger. Alle pasienter bør ha regelmessig oppfølging (9), og behandlingen krever tverrfaglig samarbeid (172;175;176). TRS kompetansesenteret for sjeldne diagnoser ved Sunnaas sykehus HF, har en rekke tilbud til OI-pasienter i Norge. De fleste med OI klarer imidlertid seg bra i hverdagen på egen hånd. De har høy utdanning og mange er i arbeid, de fleste er gift og har barn (5). Pasienter med moderat og alvorlig OI sliter gjerne mer enn de med mild, og derfor trenger de også mer hjelp fra helsevesenet.

I løpet av de siste årene har det vært en rivende utvikling i forståelsen av de biokjemiske forholdene rundt sykdommen, med avdekking av en rekke nye genmutasjoner (37), men dette har ikke bidratt noe særlig til å lette sykdomsbyrden hos pasientene. Introduksjonen av bisfosfonater var en klar forbedring i behandlingstilbudet, og anbefales i dag til alle pasienter med moderat og alvorlig OI (2). Bisfosfonater kan øke beintettheten hos OI-pasienter og gi økt livskvalitet, men de representerer likevel ingen kurativ behandling (256). Eksperimentelle behandlinger som stamcelleterapi og genterapi, virker lovende og kan være løsninger i fremtiden.

Selv om OI er en sjelden diagnose, gjør det den ikke mindre viktig enn andre, vanligere diagnoser, og det kan være lurt å vite litt om OI, i tilfelle man skulle treffe på en OI-pasient i løpet av arbeidslivet som lege. For den ene pasienten kan det ha stor betydning.

Litteraturliste

- (1) Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 2004 Apr 24;363(9418):1377-85.
- (2) Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008 Mar;22(1):85-100.
- (3) Rand-Hendriksen S, Wekre LL, Paus B. [Ehlers-Danlos syndrome--diagnosis and subclassification]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2006 Aug 10;126(15):1903-7.
- (4) Saeves R, Lande WL, Ambjornsen E, Axelsson S, Nordgarden H, Storhaug K. Oral findings in adults with osteogenesis imperfecta. *Spec Care Dentist* 2009 Mar;29(2):102-8.
- (5) Wekre LL, Frosli KF, Haugen L, Falch JA. A population-based study of demographical variables and ability to perform activities of daily living in adults with osteogenesis imperfecta. *Disabil Rehabil* 2010;32(7):579-87.
- (6) Wekre LL, Eriksen EF, Falch JA. Bone mass, bone markers and prevalence of fractures in adults with osteogenesis imperfecta. *Arch Osteoporos* 2011 Dec;6(1-2):31-8.
- (7) Radunovic Z, Wekre LL, Diep LM, Steine K. Cardiovascular abnormalities in adults with osteogenesis imperfecta. *Am Heart J* 2011 Mar;161(3):523-9.
- (8) Radunovic Z, Wekre LL, Steine K. Right ventricular and pulmonary arterial dimensions in adults with osteogenesis imperfecta. *Am J Cardiol* 2012 Jun 15;109(12):1807-13.
- (9) Wekre LL. Informasjon fra TRS kompetansesenter for sjeldne diagnoser. Sunnaas sykehus 2013 Available from: URL:
<http://www.sunnaas.no/omoss/avdelinger/trs/diagnoser/oi/Sider/oi.aspx>
- (10) Wekre LL, Klingenberg C. Generell veileder i pediatri - Osteogenesis imperfecta (OI). Norsk barnelegeforening - Den norske legeforening 2013 Available from: URL:
<http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/pediatri/revmatologi-ortopedi/osteogenesis-imperfecta>

- (11) Om McMaster PLUS. Helsebiblioteket 2013 Available from: URL: <http://www.helsebiblioteket.no/om-helsebiblioteket/hjelp/eksterne-ressurser/mcmaster-plus-s%C3%B8k-i-kunnskapspyramiden-hold-deg-oppdateret>
- (12) Beary JF, Chines AA. Osteogenesis imperfecta: Clinical features and diagnosis. UpToDate 2013 Available from: URL: http://www.uptodate.com/contents/osteogenesis-imperfecta-clinical-features-and-diagnosis?detectedLanguage=en&source=search_result&search=osteogenesis+imperfecta&selectedTitle=1%7E60&provider=noProvider
- (13) Beary JF, Chines AA. Osteogenesis imperfecta: Management and prognosis. UpToDate 2013 Available from: URL: http://www.uptodate.com/contents/osteogenesis-imperfecta-management-and-prognosis?detectedLanguage=en&source=search_result&search=osteogenesis+imperfecta&selectedTitle=2%7E60&provider=noProvider
- (14) Phillipi CA, Remington T, Steiner RD. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. Cochrane Database Syst Rev 2008;(4):CD005088.
- (15) OMIM- Online Mendelian Inheritance in Man. Johns Hopkins University 2013 Available from: URL: <http://www.omim.org/>
- (16) Andersen PE, Jr., Hauge M. Osteogenesis imperfecta: a genetic, radiological, and epidemiological study. Clin Genet 1989 Oct;36(4):250-5.
- (17) Norsk Forening for Osteogenesis imperfecta (NFOI) 2013 Available from: URL: <http://www.nfoi.no/>
- (18) Marini JC. Osteogenesis imperfecta: comprehensive management. Adv Pediatr 1988;35:391-426.
- (19) Wallis GA, Sykes B, Byers PH, Mathew CG, Viljoen D, Beighton P. Osteogenesis imperfecta type III: mutations in the type I collagen structural genes, COL1A1 and COL1A2, are not necessarily responsible. J Med Genet 1993 Jun;30(6):492-6.
- (20) Paterson CR, Ogston SA, Henry RM. Life expectancy in osteogenesis imperfecta. BMJ 1996 Feb 10;312(7027):351.

- (21) Singer RB, Ogston SA, Paterson CR. Mortality in various types of osteogenesis imperfecta. *J Inher Med* 2001;33(3):216-20.
- (22) Sykes B, Ogilvie D, Wordsworth P, Wallis G, Mathew C, Beighton P, et al. Consistent linkage of dominantly inherited osteogenesis imperfecta to the type I collagen loci: COL1A1 and COL1A2. *Am J Hum Genet* 1990 Feb;46(2):293-307.
- (23) Korkko J, Ala-Kokko L, De PA, Nuytinck L, Earley J, Prockop DJ. Analysis of the COL1A1 and COL1A2 genes by PCR amplification and scanning by conformation-sensitive gel electrophoresis identifies only COL1A1 mutations in 15 patients with osteogenesis imperfecta type I: identification of common sequences of null-allele mutations. *Am J Hum Genet* 1998 Jan;62(1):98-110.
- (24) Alberts B. *Tissue and Cancer. Essential cell biology*. 3rd ed ed. New York: Garland Science; 2004. p. 704-6.
- (25) Collagen. Wikipedia 2013 Available from: URL: <http://en.wikipedia.org/wiki/Collagen>
- (26) Kadler KE, Holmes DF, Trotter JA, Chapman JA. Collagen fibril formation. *Biochem J* 1996 May 15;316 (Pt 1):1-11.
- (27) Canty EG, Kadler KE. Procollagen trafficking, processing and fibrillogenesis. *J Cell Sci* 2005 Apr 1;118(Pt 7):1341-53.
- (28) Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, Marini JC. New perspectives on osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Endocrinol* 2011 Sep;7(9):540-57.
- (29) Willing MC, Deschenes SP, Scott DA, Byers PH, Slayton RL, Pitts SH, et al. Osteogenesis imperfecta type I: molecular heterogeneity for COL1A1 null alleles of type I collagen. *Am J Hum Genet* 1994 Oct;55(4):638-47.
- (30) Willing MC, Deschenes SP, Slayton RL, Roberts EJ. Premature chain termination is a unifying mechanism for COL1A1 null alleles in osteogenesis imperfecta type I cell strains. *Am J Hum Genet* 1996 Oct;59(4):799-809.
- (31) Byers PH. Killing the messenger: new insights into nonsense-mediated mRNA decay. *J Clin Invest* 2002 Jan;109(1):3-6.

- (32) Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1979 Apr;16(2):101-16.
- (33) Cohn DH, Byers PH, Steinmann B, Gelinas RE. Lethal osteogenesis imperfecta resulting from a single nucleotide change in one human pro alpha 1(I) collagen allele. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986 Aug;83(16):6045-7.
- (34) Byers PH, Starman BJ, Cohn DH, Horwitz AL. A novel mutation causes a perinatal lethal form of osteogenesis imperfecta. An insertion in one alpha 1(I) collagen allele (COL1A1). *J Biol Chem* 1988 Jun 5;263(16):7855-61.
- (35) Cohn DH, Apone S, Eyre DR, Starman BJ, Andreassen P, Charbonneau H, et al. Substitution of cysteine for glycine within the carboxyl-terminal telopeptide of the alpha 1 chain of type I collagen produces mild osteogenesis imperfecta. *J Biol Chem* 1988 Oct 15;263(29):14605-7.
- (36) Gajko-Galicka A. Mutations in type I collagen genes resulting in osteogenesis imperfecta in humans. *Acta Biochim Pol* 2002;49(2):433-41.
- (37) Marini JC, Blissett AR. New Genes in Bone Development: What's New in Osteogenesis Imperfecta. *J Clin Endocrinol Metab* 2013 Aug;98(8):3095-103.
- (38) Dagleish R. The human type I collagen mutation database. *Nucleic Acids Res* 1997 Jan 1;25(1):181-7.
- (39) Rauch F, Lalic L, Roughley P, Glorieux FH. Relationship between genotype and skeletal phenotype in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2010 Jun;25(6):1367-74.
- (40) Ben Amor IM, Glorieux FH, Rauch F. Genotype-phenotype correlations in autosomal dominant osteogenesis imperfecta. *J Osteoporos* 2011;2011:540178.
- (41) Gautieri A, Uzel S, Vesentini S, Redaelli A, Buehler MJ. Molecular and mesoscale mechanisms of osteogenesis imperfecta disease in collagen fibrils. *Biophys J* 2009 Aug 5;97(3):857-65.
- (42) Byers PH, Steiner RD. Osteogenesis imperfecta. *Annu Rev Med* 1992;43:269-82.

- (43) Prockop DJ, Colige A, Helminen H, Khillan JS, Pereira R, Vandenberg P. Mutations in type 1 procollagen that cause osteogenesis imperfecta: effects of the mutations on the assembly of collagen into fibrils, the basis of phenotypic variations, and potential antisense therapies. *J Bone Miner Res* 1993 Dec;8 Suppl 2:S489-S492.
- (44) Cho TJ, Lee KE, Lee SK, Song SJ, Kim KJ, Jeon D, et al. A single recurrent mutation in the 5'-UTR of IFITM5 causes osteogenesis imperfecta type V. *Am J Hum Genet* 2012 Aug 10;91(2):343-8.
- (45) Semler O, Garbes L, Keupp K, Swan D, Zimmermann K, Becker J, et al. A mutation in the 5'-UTR of IFITM5 creates an in-frame start codon and causes autosomal-dominant osteogenesis imperfecta type V with hyperplastic callus. *Am J Hum Genet* 2012 Aug 10;91(2):349-57.
- (46) Becker J, Semler O, Gilissen C, Li Y, Bolz HJ, Giunta C, et al. Exome sequencing identifies truncating mutations in human SERPINF1 in autosomal-recessive osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet* 2011 Mar 11;88(3):362-71.
- (47) Baldrige D, Schwarze U, Morello R, Lenington J, Bertin TK, Pace JM, et al. CRTAP and LEPRE1 mutations in recessive osteogenesis imperfecta. *Hum Mutat* 2008 Dec;29(12):1435-42.
- (48) Barnes AM, Chang W, Morello R, Cabral WA, Weis M, Eyre DR, et al. Deficiency of cartilage-associated protein in recessive lethal osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 2006 Dec 28;355(26):2757-64.
- (49) Ward LM, Rauch F, Travers R, Chabot G, Azouz EM, Lalic L, et al. Osteogenesis imperfecta type VII: an autosomal recessive form of brittle bone disease. *Bone* 2002 Jul;31(1):12-8.
- (50) Labuda M, Morissette J, Ward LM, Rauch F, Lalic L, Roughley PJ, et al. Osteogenesis imperfecta type VII maps to the short arm of chromosome 3. *Bone* 2002 Jul;31(1):19-25.
- (51) Cabral WA, Chang W, Barnes AM, Weis M, Scott MA, Leikin S, et al. Prolyl 3-hydroxylase 1 deficiency causes a recessive metabolic bone disorder resembling lethal/severe osteogenesis imperfecta. *Nat Genet* 2007 Mar;39(3):359-65.

(52) van Dijk FS, Nikkels PG, den Hollander NS, Nesbitt IM, van Rijn RR, Cobben JM, et al. Lethal/severe osteogenesis imperfecta in a large family: a novel homozygous LEPRE1 mutation and bone histological findings. *Pediatr Dev Pathol* 2011 May;14(3):228-34.

(53) van Dijk FS, Nesbitt IM, Zwikstra EH, Nikkels PG, Piersma SR, Fratantoni SA, et al. PPIB mutations cause severe osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet* 2009 Oct;85(4):521-7.

(54) Barnes AM, Carter EM, Cabral WA, Weis M, Chang W, Makareeva E, et al. Lack of cyclophilin B in osteogenesis imperfecta with normal collagen folding. *N Engl J Med* 2010 Feb 11;362(6):521-8.

(55) Pyott SM, Schwarze U, Christiansen HE, Pepin MG, Leistritz DF, Dineen R, et al. Mutations in PPIB (cyclophilin B) delay type I procollagen chain association and result in perinatal lethal to moderate osteogenesis imperfecta phenotypes. *Hum Mol Genet* 2011 Apr 15;20(8):1595-609.

(56) Christiansen HE, Schwarze U, Pyott SM, AlSwaid A, Al BM, 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 Mar 12;86(3):389-98.

(57) Alanay Y, Avaygan H, Camacho N, Utine GE, Boduroglu K, Aktas D, et al. Mutations in the gene encoding the RER protein FKBP65 cause autosomal-recessive osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet* 2010 Apr 9;86(4):551-9.

(58) Kelley BP, Malfait F, Bonafe L, Baldrige D, Homan E, Symoens S, et al. Mutations in FKBP10 cause recessive osteogenesis imperfecta and Bruck syndrome. *J Bone Miner Res* 2011 Mar;26(3):666-72.

(59) Schwarze U, Cundy T, Pyott SM, Christiansen HE, Hegde MR, Bank RA, et al. Mutations in FKBP10, which result in Bruck syndrome and recessive forms of osteogenesis imperfecta, inhibit the hydroxylation of telopeptide lysines in bone collagen. *Hum Mol Genet* 2013 Jan 1;22(1):1-17.

- (60) Lapunzina P, Aglan M, Temtamy S, Caparros-Martin JA, 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 Jul 9;87(1):110-4.
- (61) Asharani PV, Keupp K, Semler O, Wang W, Li Y, Thiele H, et al. Attenuated BMP1 function compromises osteogenesis, leading to bone fragility in humans and zebrafish. *Am J Hum Genet* 2012 Apr 6;90(4):661-74.
- (62) Martinez-Glez V, Valencia M, Caparros-Martin JA, Aglan M, Temtamy S, Tenorio J, et al. Identification of a mutation causing deficient BMP1/mTLD proteolytic activity in autosomal recessive osteogenesis imperfecta. *Hum Mutat* 2012 Feb;33(2):343-50.
- (63) Shaheen R, Alazami AM, Alshammari MJ, Faqeih E, Alhashmi N, Mousa N, et al. Study of autosomal recessive osteogenesis imperfecta in Arabia reveals a novel locus defined by TMEM38B mutation. *J Med Genet* 2012 Oct;49(10):630-5.
- (64) Volodarsky M, Markus B, Cohen I, Staretz-Chacham O, Flusser H, Landau D, et al. A deletion mutation in TMEM38B associated with autosomal recessive osteogenesis imperfecta. *Hum Mutat* 2013 Apr;34(4):582-6.
- (65) Laine CM, Joeng KS, Campeau PM, Kiviranta R, Tarkkonen K, Grover M, et al. WNT1 mutations in early-onset osteoporosis and osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 2013 May 9;368(19):1809-16.
- (66) Keupp K, Beleggia F, Kayserili H, Barnes AM, Steiner M, Semler O, et al. Mutations in WNT1 cause different forms of bone fragility. *Am J Hum Genet* 2013 Apr 4;92(4):565-74.
- (67) Fahiminiya S, Majewski J, Mort J, Moffatt P, Glorieux FH, Rauch F. Mutations in WNT1 are a cause of osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 2013 May;50(5):345-8.
- (68) Pyott SM, Tran TT, Leistriz DF, Pepin MG, Mendelsohn NJ, Temme RT, et al. WNT1 mutations in families affected by moderately severe and progressive recessive osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet* 2013 Apr 4;92(4):590-7.
- (69) Shapiro JR, Stover ML, Burn VE, McKinstry MB, Burshell AL, Chipman SD, et al. An osteopenic nonfracture syndrome with features of mild osteogenesis imperfecta associated

with the substitution of a cysteine for glycine at triple helix position 43 in the pro alpha 1(I) chain of type I collagen. *J Clin Invest* 1992 Feb;89(2):567-73.

(70) Greeley CS, Donaruma-Kwoh M, Vettimattam M, Lobo C, Williard C, Mazur L. Fractures at diagnosis in infants and children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop* 2013 Jan;33(1):32-6.

(71) Guide to Osteogenesis Imperfecta for Pediatricians and Family Practice Physicians. The Osteogenesis Imperfecta Foundation (OIF) 2013 Available from: URL: http://www.oif.org/site/DocServer/pediatricians_guide.pdf?docID=7941

(72) Semler O, Cheung MS, Glorieux FH, Rauch F. Wormian bones in osteogenesis imperfecta: Correlation to clinical findings and genotype. *Am J Med Genet A* 2010 Jul;152A(7):1681-7.

(73) Cremin B, Goodman H, Spranger J, Beighton P. Wormian bones in osteogenesis imperfecta and other disorders. *Skeletal Radiol* 1982;8(1):35-8.

(74) Marini JC, Bordenick S, Heavner G, Rose S, Chrousos GP. Evaluation of growth hormone axis and responsiveness to growth stimulation of short children with osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet* 1993 Jan 15;45(2):261-4.

(75) Vetter U, Pontz B, Zauner E, Brenner RE, Spranger J. Osteogenesis imperfecta: a clinical study of the first ten years of life. *Calcif Tissue Int* 1992 Jan;50(1):36-41.

(76) Charnas LR, Marini JC. Communicating hydrocephalus, basilar invagination, and other neurologic features in osteogenesis imperfecta. *Neurology* 1993 Dec;43(12):2603-8.

(77) Smith JS, Shaffrey CI, Abel MF, Menezes AH. Basilar invagination. *Neurosurgery* 2010 Mar;66(3 Suppl):39-47.

(78) Kovero O, Pynnonen S, Kuurila-Svahn K, Kaitila I, Waltimo-Siren J. Skull base abnormalities in osteogenesis imperfecta: a cephalometric evaluation of 54 patients and 108 control volunteers. *J Neurosurg* 2006 Sep;105(3):361-70.

- (79) Waltimo-Siren J, Kolkka M, Pynnonen S, Kuurila K, Kaitila I, Kovero O. Craniofacial features in osteogenesis imperfecta: a cephalometric study. *Am J Med Genet A* 2005 Mar 1;133A(2):142-50.
- (80) Zack P, Zack LR, Surtees R, Neville BG. A standardized tool to measure and describe scleral colour in osteogenesis imperfecta. *Ophthalmic Physiol Opt* 2007 Mar;27(2):174-8.
- (81) Malmgren B, Lundberg M, Lindskog S. Dentinogenesis imperfecta in a six-generation family. A clinical, radiographic and histologic comparison of two branches through three generations. *Swed Dent J* 1988;12(3):73-84.
- (82) Schwartz S, Tsipouras P. Oral findings in osteogenesis imperfecta. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984 Feb;57(2):161-7.
- (83) Paterson CR, Monk EA, McAllion SJ. How common is hearing impairment in osteogenesis imperfecta? *J Laryngol Otol* 2001 Apr;115(4):280-2.
- (84) Kuurila K, Kaitila I, Johansson R, Grenman R. Hearing loss in Finnish adults with osteogenesis imperfecta: a nationwide survey. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002 Oct;111(10):939-46.
- (85) Pedersen U. Hearing loss in patients with osteogenesis imperfecta. A clinical and audiological study of 201 patients. *Scand Audiol* 1984;13(2):67-74.
- (86) Garretsen AJ, Cremers CW, Huygen PL. Hearing loss (in nonoperated ears) in relation to age in osteogenesis imperfecta type I. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997 Jul;106(7 Pt 1):575-82.
- (87) Kuurila K, Kentala E, Karjalainen S, Pynnonen S, Kovero O, Kaitila I, et al. Vestibular dysfunction in adult patients with osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet A* 2003 Jul 30;120A(3):350-8.
- (88) Boot AM, de Coo RF, Pals G, de Muinck Keizer-Schrama SM. Muscle weakness as presenting symptom of osteogenesis imperfecta. *Eur J Pediatr* 2006 Jun;165(6):392-4.
- (89) Takken T, Terlingen HC, Helders PJ, Pruijs H, Van der Ent CK, Engelbert RH. Cardiopulmonary fitness and muscle strength in patients with osteogenesis imperfecta type I. *J Pediatr* 2004 Dec;145(6):813-8.

- (90) Gentry BA, Ferreira JA, McCambridge AJ, Brown M, Phillips CL. Skeletal muscle weakness in osteogenesis imperfecta mice. *Matrix Biol* 2010 Sep;29(7):638-44.
- (91) Hansen B, Jemec GB. The mechanical properties of skin in osteogenesis imperfecta. *Arch Dermatol* 2002 Jul;138(7):909-11.
- (92) Oakley I, Reece LP. Anesthetic implications for the patient with osteogenesis imperfecta. *AANA J* 2010 Feb;78(1):47-53.
- (93) REILLY PL. Osteogenesis imperfecta tarda and hyperhidrosis. *J Med Soc N J* 1956 Jun;53(6):312-3.
- (94) Lee JH, Gamble JG, Moore RE, Rinsky LA. Gastrointestinal problems in patients who have type-III osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Am* 1995 Sep;77(9):1352-6.
- (95) Hortop J, Tsipouras P, Hanley JA, Maron BJ, Shapiro JR. Cardiovascular involvement in osteogenesis imperfecta. *Circulation* 1986 Jan;73(1):54-61.
- (96) Widmann RF, Bitan FD, Laplaza FJ, Burke SW, DiMaio MF, Schneider R. Spinal deformity, pulmonary compromise, and quality of life in osteogenesis imperfecta. *Spine (Phila Pa 1976)* 1999 Aug 15;24(16):1673-8.
- (97) Shapiro JR, Burn VE, Chipman SD, Jacobs JB, Schloo B, Reid L, et al. Pulmonary hypoplasia and osteogenesis imperfecta type II with defective synthesis of alpha I(1) procollagen. *Bone* 1989;10(3):165-71.
- (98) Thibeault DW, Pettett G, Mabry SM, Rezaiekhaliq MM. Osteogenesis imperfecta Type IIA and pulmonary hypoplasia with normal alveolar development. *Pediatr Pulmonol* 1995 Nov;20(5):301-6.
- (99) Levin LS, Salinas CF, Jorgenson RJ. Classification of osteogenesis imperfecta by dental characteristics. *Lancet* 1978 Feb 11;1(8059):332-3.
- (100) Petersen K, Wetzell WE. Recent findings in classification of osteogenesis imperfecta by means of existing dental symptoms. *ASDC J Dent Child* 1998 Sep;65(5):305-9, 354.

- (101) van Dijk FS, Cobben JM, Kariminejad A, Maugeri A, Nikkels PG, van Rijn RR, et al. Osteogenesis Imperfecta: A Review with Clinical Examples. *Mol Syndromol* 2011 Dec;2(1):1-20.
- (102) Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Lachman R, LeMerrer M, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *Am J Med Genet A* 2011 May;155A(5):943-68.
- (103) van Dijk FS, Pals G, van Rijn RR, Nikkels PG, Cobben JM. Classification of Osteogenesis Imperfecta revisited. *Eur J Med Genet* 2010 Jan;53(1):1-5.
- (104) Antoniazzi F, Mottes M, Frascini P, Brunelli PC, Tato L. Osteogenesis imperfecta: practical treatment guidelines. *Paediatr Drugs* 2000 Nov;2(6):465-88.
- (105) Paterson CR, McAllion S, Stellman JL. Osteogenesis imperfecta after the menopause. *N Engl J Med* 1984 Jun 28;310(26):1694-6.
- (106) Pabinger C, Heu C, Frohner A, Dimai HP. Pregnancy- and lactation-associated transient osteoporosis of both hips in a 32 year old patient with osteogenesis imperfecta. *Bone* 2012 Jul;51(1):142-4.
- (107) McAllion SJ, Paterson CR. Causes of death in osteogenesis imperfecta. *J Clin Pathol* 1996 Aug;49(8):627-30.
- (108) Renaud A, Aucourt J, Weill J, Bigot J, Dieux A, Devisme L, et al. Radiographic features of osteogenesis imperfecta. *Insights Imaging* 2013 Aug;4(4):417-29.
- (109) Obafemi AA, Bulas DI, Troendle J, Marini JC. Popcorn calcification in osteogenesis imperfecta: incidence, progression, and molecular correlation. *Am J Med Genet A* 2008 Nov 1;146A(21):2725-32.
- (110) Cheung MS, Glorieux FH, Rauch F. Natural history of hyperplastic callus formation in osteogenesis imperfecta type V. *J Bone Miner Res* 2007 Aug;22(8):1181-6.
- (111) Cheung MS, Azouz EM, Glorieux FH, Rauch F. Hyperplastic callus formation in osteogenesis imperfecta type V: follow-up of three generations over ten years. *Skeletal Radiol* 2008 May;37(5):465-7.

- (112) Hui PK, Tung JY, Lam WW, Chau MT. Osteogenesis imperfecta type V. *Skeletal Radiol* 2011 Dec;40(12):1609, 1633.
- (113) Koerber F, Schulze UU, Koerber S, Schonau E, Maintz D, Semler O. Introduction of a new standardized assessment score of spine morphology in osteogenesis imperfecta. *Rofo* 2012 Aug;184(8):719-25.
- (114) Lygidakis NA, Smith R, Oulis CJ. Scanning electron microscopy of teeth in osteogenesis imperfecta type I. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996 May;81(5):567-72.
- (115) Lund AM, Jensen BL, Nielsen LA, Skovby F. Dental manifestations of osteogenesis imperfecta and abnormalities of collagen I metabolism. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1998 Jan;18(1):30-7.
- (116) Malmgren B, Norgren S. Dental aberrations in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Acta Odontol Scand* 2002 Mar;60(2):65-71.
- (117) van Dijk FS, Byers PH, Dagleish R, Malfait F, Maugeri A, Rohrbach M, et al. EMQN best practice guidelines for the laboratory diagnosis of osteogenesis imperfecta. *Eur J Hum Genet* 2012 Jan;20(1):11-9.
- (118) Wenstrup RJ, Willing MC, Starman BJ, Byers PH. Distinct biochemical phenotypes predict clinical severity in nonlethal variants of osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet* 1990 May;46(5):975-82.
- (119) Cepollaro C, Gonnelli S, Pondrelli C, Montagnani A, Martini S, Bruni D, et al. Osteogenesis imperfecta: bone turnover, bone density, and ultrasound parameters. *Calcif Tissue Int* 1999 Aug;65(2):129-32.
- (120) Fewtrell MS. Bone densitometry in children assessed by dual x ray absorptiometry: uses and pitfalls. *Arch Dis Child* 2003 Sep;88(9):795-8.
- (121) Paterson CR, Mole PA. Bone density in osteogenesis imperfecta may well be normal. *Postgrad Med J* 1994 Feb;70(820):104-7.

- (122) Moore MS, Minch CM, Kruse RW, Harcke HT, Jacobson L, Taylor A. The role of dual energy x-ray absorptiometry in aiding the diagnosis of pediatric osteogenesis imperfecta. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 1998 Dec;27(12):797-801.
- (123) Rauch F, Glorieux FH. Bisphosphonate treatment in osteogenesis imperfecta: which drug, for whom, for how long? *Ann Med* 2005;37(4):295-302.
- (124) Marini JC. *Osteogenesis Imperfecta. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.* 6th ed ed. Washington: American Society for Bone and Mineral Research; 2006. p. 418-21.
- (125) Rauch F, Travers R, Parfitt AM, Glorieux FH. Static and dynamic bone histomorphometry in children with osteogenesis imperfecta. *Bone* 2000 Jun;26(6):581-9.
- (126) Wekre LL, Eriksen EF, Falch JA. Bone mass, bone markers and prevalence of fractures in adults with osteogenesis imperfecta. *Arch Osteoporos* 2011 Dec;6(1-2):31-8.
- (127) Cundy T, Horne A, Bolland M, Gamble G, Davidson J. Bone formation markers in adults with mild osteogenesis imperfecta. *Clin Chem* 2007 Jun;53(6):1109-14.
- (128) Braga V, Gatti D, Rossini M, Colapietro F, Battaglia E, Viapiana O, et al. Bone turnover markers in patients with osteogenesis imperfecta. *Bone* 2004 Jun;34(6):1013-6.
- (129) Chines A, Petersen DJ, Schranck FW, Whyte MP. Hypercalciuria in children severely affected with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr* 1991 Jul;119(1 Pt 1):51-7.
- (130) Bulas DI, Stern HJ, Rosenbaum KN, Fonda JA, Glass RB, Tiffit C. Variable prenatal appearance of osteogenesis imperfecta. *J Ultrasound Med* 1994 Jun;13(6):419-27.
- (131) Marlowe A, Pepin MG, Byers PH. Testing for osteogenesis imperfecta in cases of suspected non-accidental injury. *J Med Genet* 2002 Jun;39(6):382-6.
- (132) Bulloch B, Schubert CJ, Brophy PD, Johnson N, Reed MH, Shapiro RA. Cause and clinical characteristics of rib fractures in infants. *Pediatrics* 2000 Apr;105(4):E48.
- (133) Steiner RD, Pepin M, Byers PH. Studies of collagen synthesis and structure in the differentiation of child abuse from osteogenesis imperfecta. *J Pediatr* 1996 Apr;128(4):542-7.

- (134) Offiah A, van Rijn RR, Perez-Rossello JM, Kleinman PK. Skeletal imaging of child abuse (non-accidental injury). *Pediatr Radiol* 2009 May;39(5):461-70.
- (135) Lonergan GJ, Baker AM, Morey MK, Boos SC. From the archives of the AFIP. Child abuse: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2003 Jul;23(4):811-45.
- (136) Carpenter T. Overview of rickets in children. UpToDate 2013 Available from: URL: http://www.uptodate.com/contents/overview-of-rickets-in-children?detectedLanguage=en&source=search_result&search=rickets&selectedTitle=1%7E100&provider=noProvider
- (137) Krogvold L, Brunvand L, Bjerknes R. Generell veileder i pediatri - Hypokalsemi og rakitt. Norsk barnelegeforening - Den norske legeforening 2013 Available from: URL: <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/pediatri/endokrinologi/hypokalsemi-og-rakitt>
- (138) Menkes CJ. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of osteomalacia. UpToDate 2013 Available from: URL: http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment-of-osteomalacia?detectedLanguage=en&source=search_result&search=osteomalacia&selectedTitle=1%7E118&provider=noProvider
- (139) McPherson E, Clemens M. Bruck syndrome (osteogenesis imperfecta with congenital joint contractures): review and report on the first North American case. *Am J Med Genet* 1997 May 2;70(1):28-31.
- (140) Frontali M, Stomeo C, Dallapiccola B. Osteoporosis-pseudoglioma syndrome: report of three affected sibs and an overview. *Am J Med Genet* 1985 Sep;22(1):35-47.
- (141) Beighton P, Winship I, Behari D. The ocular form of osteogenesis imperfecta: a new autosomal recessive syndrome. *Clin Genet* 1985 Jul;28(1):69-75.
- (142) Capoen J, De PA, Lauwers H. The osteoporosis pseudoglioma syndrome. *J Belge Radiol* 1993 Aug;76(4):224-5.
- (143) Gong Y, Slee RB, Fukai N, Rawadi G, Roman-Roman S, Reginato AM, et al. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell* 2001 Nov 16;107(4):513-23.

- (144) Gensure RC, Makitie O, Barclay C, Chan C, Depalma SR, Bastepe M, et al. A novel COL1A1 mutation in infantile cortical hyperostosis (Caffey disease) expands the spectrum of collagen-related disorders. *J Clin Invest* 2005 May;115(5):1250-7.
- (145) Kamoun-Goldrat A, Le MM. Infantile cortical hyperostosis (Caffey disease): a review. *J Oral Maxillofac Surg* 2008 Oct;66(10):2145-50.
- (146) de JG, Muller LM. Perinatal death in two sibs with infantile cortical hyperostosis (Caffey disease). *Am J Med Genet* 1995 Nov 6;59(2):134-8.
- (147) Cole DE, Fraser FC, Glorieux FH, Jequier S, Marie PJ, Reade TM, et al. Panostotic fibrous dysplasia: a congenital disorder of bone with unusual facial appearance, bone fragility, hyperphosphatasemia, and hypophosphatemia. *Am J Med Genet* 1983 Apr;14(4):725-35.
- (148) Schwindinger WF, Francomano CA, Levine MA. Identification of a mutation in the gene encoding the alpha subunit of the stimulatory G protein of adenylyl cyclase in McCune-Albright syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992 Jun 1;89(11):5152-6.
- (149) Whyte MP, Obrecht SE, Finnegan PM, Jones JL, Podgornik MN, McAlister WH, et al. Osteoprotegerin deficiency and juvenile Paget's disease. *N Engl J Med* 2002 Jul 18;347(3):175-84.
- (150) Cundy T, Hegde M, Naot D, Chong B, King A, Wallace R, et al. A mutation in the gene TNFRSF11B encoding osteoprotegerin causes an idiopathic hyperphosphatasia phenotype. *Hum Mol Genet* 2002 Sep 1;11(18):2119-27.
- (151) Whyte MP. Hypophosphatasia and the role of alkaline phosphatase in skeletal mineralization. *Endocr Rev* 1994 Aug;15(4):439-61.
- (152) Mornet E. Hypophosphatasia: the mutations in the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene. *Hum Mutat* 2000;15(4):309-15.
- (153) Cole DE, Carpenter TO. Bone fragility, craniosynostosis, ocular proptosis, hydrocephalus, and distinctive facial features: a newly recognized type of osteogenesis imperfecta. *J Pediatr* 1987 Jan;110(1):76-80.

- (154) Brennan AM, Pauli RM. Hajdu--Cheney syndrome: evolution of phenotype and clinical problems. *Am J Med Genet* 2001 May 15;100(4):292-310.
- (155) Simpson MA, Irving MD, Asilmaz E, Gray MJ, Dafou D, Elmslie FV, et al. Mutations in NOTCH2 cause Hajdu-Cheney syndrome, a disorder of severe and progressive bone loss. *Nat Genet* 2011 Apr;43(4):303-5.
- (156) Gray MJ, Kim CA, Bertola DR, Arantes PR, Stewart H, Simpson MA, et al. Serpentine fibula polycystic kidney syndrome is part of the phenotypic spectrum of Hajdu-Cheney syndrome. *Eur J Hum Genet* 2012 Jan;20(1):122-4.
- (157) Paul R, Kapoor S, Puri R, Bijarnia S. Gerodermia Osteodysplastica. *Indian J Pediatr* 2004 Dec;71(12):e77-e79.
- (158) Bamatter F, Franceschetti A, Klein D, Sierro A. Gerodermie osteodysplastique hereditaire. *Ann Pediatr (Paris)* 1950;174:126-7.
- (159) Smith R. Idiopathic juvenile osteoporosis: experience of twenty-one patients. *Br J Rheumatol* 1995 Jan;34(1):68-77.
- (160) Witkop CJ, Jr. Hereditary defects of dentin. *Dent Clin North Am* 1975 Jan;19(1):25-45.
- (161) Kim JW, Hu JC, Lee JI, Moon SK, Kim YJ, Jang KT, et al. Mutational hot spot in the DSPP gene causing dentinogenesis imperfecta type II. *Hum Genet* 2005 Feb;116(3):186-91.
- (162) Raff ML, Craigen WJ, Smith LT, Keene DR, Byers PH. Partial COL1A2 gene duplication produces features of osteogenesis imperfecta and Ehlers-Danlos syndrome type VII. *Hum Genet* 2000 Jan;106(1):19-28.
- (163) Symoens S, Nuytinck L, Legius E, Malfait F, Coucke PJ, De PA. Met>Val substitution in a highly conserved region of the pro-alpha1(I) collagen C-propeptide domain causes alternative splicing and a mild EDS/OI phenotype. *J Med Genet* 2004 Jul;41(7):e96.
- (164) Cabral WA, Makareeva E, Colige A, Letocha AD, Ty JM, Yeowell HN, et al. Mutations near amino end of alpha1(I) collagen cause combined osteogenesis imperfecta/Ehlers-Danlos syndrome by interference with N-propeptide processing. *J Biol Chem* 2005 May 13;280(19):19259-69.

- (165) Cabral WA, Makareeva E, Letocha AD, Scribanu N, Fertala A, Steplewski A, et al. Y-position cysteine substitution in type I collagen (alpha1(I) R888C/p.R1066C) is associated with osteogenesis imperfecta/Ehlers-Danlos syndrome phenotype. *Hum Mutat* 2007 Apr;28(4):396-405.
- (166) Malfait F, Symoens S, Goemans N, Gyftodimou Y, Holmberg E, Lopez-Gonzalez V, et al. Helical mutations in type I collagen that affect the processing of the amino-propeptide result in an Osteogenesis Imperfecta/Ehlers-Danlos Syndrome overlap syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:78.
- (167) TAKO-senteret, Tannhelse-Kompetansesenter for sjeldne medisinske tilstander. Lovisenberg Diakonale Sykehus 2013 Available from: URL: <http://www.lids.no>
- (168) Cubert R, Cheng EY, Mack S, Pepin MG, Byers PH. Osteogenesis imperfecta: mode of delivery and neonatal outcome. *Obstet Gynecol* 2001 Jan;97(1):66-9.
- (169) Norske anbefalinger for ernæring og fysisk aktivitet. Helsedirektoratet 2013 Available from: URL: <http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/norske-anbefalinger-for-ernering-og-fysisk-aktivitet/Publikasjoner/norske-anbefalinger-for-ernering-og-fysisk-aktivitet.pdf>
- (170) Cole DE. Psychosocial aspects of osteogenesis imperfecta: an update. *Am J Med Genet* 1993 Jan 15;45(2):207-11.
- (171) Om TRS. Sunnaas sykehus 2013 Available from: URL: <http://www.sunnaas.no/omoss/avdelinger/trs/omoss/Sider/om-trs.aspx>
- (172) Monti E, Mottes M, Frascini P, Brunelli P, Forlino A, Venturi G, et al. Current and emerging treatments for the management of osteogenesis imperfecta. *Ther Clin Risk Manag* 2010;6:367-81.
- (173) Engelbert RH, Pruijs HE, Beemer FA, Helders PJ. Osteogenesis imperfecta in childhood: treatment strategies. *Arch Phys Med Rehabil* 1998 Dec;79(12):1590-4.
- (174) Engelbert RH, Beemer FA, van der Graaf Y, Helders PJ. Osteogenesis imperfecta in childhood: impairment and disability--a follow-up study. *Arch Phys Med Rehabil* 1999 Aug;80(8):896-903.

- (175) Zeitlin L, Fassier F, Glorieux FH. Modern approach to children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop B* 2003 Mar;12(2):77-87.
- (176) Bishop N. Characterising and treating osteogenesis imperfecta. *Early Hum Dev* 2010 Nov;86(11):743-6.
- (177) Cintas HL, Parks R, Don S, Gerber L. Brief assessment of motor function: content validity and reliability of the upper extremity gross motor scale. *Phys Occup Ther Pediatr* 2011 Nov;31(4):440-50.
- (178) Ruck-Gibis J, Plotkin H, Hanley J, Wood-Dauphinee S. Reliability of the gross motor function measure for children with osteogenesis imperfecta. *Pediatr Phys Ther* 2001;13(1):10-7.
- (179) Bleck EE. Nonoperative treatment of osteogenesis imperfecta: orthotic and mobility management. *Clin Orthop Relat Res* 1981 Sep;(159):111-22.
- (180) van BM, Takken T, Uiterwaal CS, Pruijs HJ, Van der Net J, Helders PJ, et al. Physical training in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr* 2008 Jan;152(1):111-6, 116.
- (181) Semler O, Fricke O, Vezyroglou K, Stark C, Schoenau E. Preliminary results on the mobility after whole body vibration in immobilized children and adolescents. *J Musculoskeletal Neuronal Interact* 2007 Jan;7(1):77-81.
- (182) Birke O, Davies N, Latimer M, Little DG, Bellemore M. Experience with the Fassier-Duval telescopic rod: first 24 consecutive cases with a minimum of 1-year follow-up. *J Pediatr Orthop* 2011 Jun;31(4):458-64.
- (183) Karbowski A, Schwitalle M, Brenner R, Lehmann H, Pontz B, Worsdorfer O. Experience with Bailey-Dubow rodding in children with osteogenesis imperfecta. *Eur J Pediatr Surg* 2000 Apr;10(2):119-24.
- (184) Wilkinson JM, Scott BW, Clarke AM, Bell MJ. Surgical stabilisation of the lower limb in osteogenesis imperfecta using the Sheffield Telescopic Intramedullary Rod System. *J Bone Joint Surg Br* 1998 Nov;80(6):999-1004.

- (185) Tolboom N, Cats EA, Helders PJ, Pruijs JE, Engelbert RH. Osteogenesis imperfecta in childhood: effects of spondylodesis on functional ability, ambulation and perceived competence. *Eur Spine J* 2004 Mar;13(2):108-13.
- (186) Sawin PD, Menezes AH. Basilar invagination in osteogenesis imperfecta and related osteochondrodysplasias: medical and surgical management. *J Neurosurg* 1997 Jun;86(6):950-60.
- (187) Albahnasawy L, Kishore A, O'Reilly BF. Results of stapes surgery on patients with osteogenesis imperfecta. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2001 Dec;26(6):473-6.
- (188) Kuurila K, Pynnonen S, Grenman R. Stapes surgery in osteogenesis imperfecta in Finland. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004 Mar;113(3 Pt 1):187-93.
- (189) Swinnen FK, De Leenheer EM, Coucke PJ, Cremers CW, Dhooge IJ. Stapes surgery in osteogenesis imperfecta: retrospective analysis of 34 operated ears. *Audiol Neurootol* 2012;17(3):198-206.
- (190) Rotteveel LJ, Beynon AJ, Mens LH, Snik AF, Mulder JJ, Mylanus EA. Cochlear implantation in 3 patients with osteogenesis imperfecta: imaging, surgery and programming issues. *Audiol Neurootol* 2008;13(2):73-85.
- (191) Ting TH, Zacharin MR. Hearing in bisphosphonate-treated children with osteogenesis imperfecta: our experience in thirty six young patients. *Clin Otolaryngol* 2012 Jun;37(3):229-33.
- (192) Bonita RE, Cohen IS, Berko BA. Valvular heart disease in osteogenesis imperfecta: presentation of a case and review of the literature. *Echocardiography* 2010 Jan;27(1):69-73.
- (193) Peluso A, Cerullo M. Malignant hyperthermia susceptibility in patients with osteogenesis imperfecta. *Paediatr Anaesth* 1995;5(6):398-9.
- (194) Albright JA. Systemic treatment of osteogenesis imperfecta. *Clin Orthop Relat Res* 1981 Sep;(159):88-96.

- (195) Devogelaer JP, Malghem J, Maldague B, Nagant de DC. Radiological manifestations of bisphosphonate treatment with APD in a child suffering from osteogenesis imperfecta. *Skeletal Radiol* 1987;16(5):360-3.
- (196) Syversen U, Halse JI. [Bisphosphonate treatment of osteoporosis and other skeletal diseases]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2011 Feb 4;131(3):244-7.
- (197) Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998 Dec 23;280(24):2077-82.
- (198) Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999 Oct 13;282(14):1344-52.
- (199) Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007 May 3;356(18):1809-22.
- (200) Kavanagh KL, Guo K, Dunford JE, Wu X, Knapp S, Ebetino FH, et al. The molecular mechanism of nitrogen-containing bisphosphonates as antiosteoporosis drugs. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006 May 16;103(20):7829-34.
- (201) Russell RG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int* 2008 Jun;19(6):733-59.
- (202) Plotkin LI, Manolagas SC, Bellido T. Dissociation of the pro-apoptotic effects of bisphosphonates on osteoclasts from their anti-apoptotic effects on osteoblasts/osteocytes with novel analogs. *Bone* 2006 Sep;39(3):443-52.
- (203) Rauch F, Travers R, Plotkin H, Glorieux FH. The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest* 2002 Nov;110(9):1293-9.

- (204) Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 1998 Oct 1;339(14):947-52.
- (205) Plotkin H, Rauch F, Bishop NJ, Montpetit K, Ruck-Gibis J, Travers R, et al. Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under 3 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 May;85(5):1846-50.
- (206) Dimeglio LA, Ford L, McClintock C, Peacock M. Intravenous pamidronate treatment of children under 36 months of age with osteogenesis imperfecta. *Bone* 2004 Nov;35(5):1038-45.
- (207) Munns CF, Rauch F, Travers R, Glorieux FH. Effects of intravenous pamidronate treatment in infants with osteogenesis imperfecta: clinical and histomorphometric outcome. *J Bone Miner Res* 2005 Jul;20(7):1235-43.
- (208) Astrom E, Soderhall S. Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child* 2002 May;86(5):356-64.
- (209) Zeitlin L, Rauch F, Travers R, Munns C, Glorieux FH. The effect of cyclical intravenous pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta type V. *Bone* 2006 Jan;38(1):13-20.
- (210) Vallo A, Rodriguez-Leyva F, Rodriguez SJ. Osteogenesis imperfecta: anthropometric, skeletal and mineral metabolic effects of long-term intravenous pamidronate therapy. *Acta Paediatr* 2006 Mar;95(3):332-9.
- (211) Land C, Rauch F, Montpetit K, Ruck-Gibis J, Glorieux FH. Effect of intravenous pamidronate therapy on functional abilities and level of ambulation in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr* 2006 Apr;148(4):456-60.
- (212) Astrom E, Jorulf H, Soderhall S. Intravenous pamidronate treatment of infants with severe osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child* 2007 Apr;92(4):332-8.
- (213) Salehpour S, Tavakkoli S. Cyclic pamidronate therapy in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010 Jan;23(1-2):73-80.

- (214) Land C, Rauch F, Travers R, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta type VI in childhood and adolescence: effects of cyclical intravenous pamidronate treatment. *Bone* 2007 Mar;40(3):638-44.
- (215) Adami S, Gatti D, Colapietro F, Fracassi E, Braga V, Rossini M, et al. Intravenous neridronate in adults with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2003 Jan;18(1):126-30.
- (216) Gatti D, Viapiana O, Lippolis I, Braga V, Prizzi R, Rossini M, et al. Intravenous bisphosphonate therapy increases radial width in adults with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2005 Aug;20(8):1323-6.
- (217) Chevrel G, Schott AM, Fontanges E, Charrin JE, Lina-Granade G, Duboeuf F, et al. Effects of oral alendronate on BMD in adult patients with osteogenesis imperfecta: a 3-year randomized placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res* 2006 Feb;21(2):300-6.
- (218) Dimeglio LA, Ford L, McClintock C, Peacock M. A comparison of oral and intravenous bisphosphonate therapy for children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005 Jan;18(1):43-53.
- (219) Dimeglio LA, Peacock M. Two-year clinical trial of oral alendronate versus intravenous pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2006 Jan;21(1):132-40.
- (220) Gatti D, Antoniazzi F, Prizzi R, Braga V, Rossini M, Tato L, et al. Intravenous neridronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomized controlled study. *J Bone Miner Res* 2005 May;20(5):758-63.
- (221) Ward LM, Rauch F, Whyte MP, D'Astous J, Gates PE, Grogan D, et al. Alendronate for the treatment of pediatric osteogenesis imperfecta: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 Feb;96(2):355-64.
- (222) Letocha AD, Cintas HL, Troendle JF, Reynolds JC, Cann CE, Chernoff EJ, et al. Controlled trial of pamidronate in children with types III and IV osteogenesis imperfecta confirms vertebral gains but not short-term functional improvement. *J Bone Miner Res* 2005 Jun;20(6):977-86.

- (223) Sakkers R, Kok D, Engelbert R, van DA, Jansen M, Pruijs H, et al. Skeletal effects and functional outcome with olpadronate in children with osteogenesis imperfecta: a 2-year randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2004 May 1;363(9419):1427-31.
- (224) Seikaly MG, Kopanati S, Salhab N, Waber P, Patterson D, Browne R, et al. Impact of alendronate on quality of life in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop* 2005 Nov;25(6):786-91.
- (225) Vuorimies I, Toiviainen-Salo S, Hero M, Makitie O. Zoledronic acid treatment in children with osteogenesis imperfecta. *Horm Res Paediatr* 2011;75(5):346-53.
- (226) Barros ER, Saraiva GL, de Oliveira TP, Lazaretti-Castro M. Safety and efficacy of a 1-year treatment with zoledronic acid compared with pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012;25(5-6):485-91.
- (227) Munns CF, Rauch F, Zeitlin L, Fassier F, Glorieux FH. Delayed osteotomy but not fracture healing in pediatric osteogenesis imperfecta patients receiving pamidronate. *J Bone Miner Res* 2004 Nov;19(11):1779-86.
- (228) Prevention and management of osteoporosis. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2003;921:1-164, back.
- (229) Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013 Jan;24(1):23-57.
- (230) Munns CF, Rauch F, Ward L, Glorieux FH. Maternal and fetal outcome after long-term pamidronate treatment before conception: a report of two cases. *J Bone Miner Res* 2004 Oct;19(10):1742-5.
- (231) Djokanovic N, Klieger-Grossmann C, Koren G. Does treatment with bisphosphonates endanger the human pregnancy? *J Obstet Gynaecol Can* 2008 Dec;30(12):1146-8.
- (232) Bauer DC, Black DM, Garnero P, Hochberg M, Ott S, Orloff J, et al. Change in bone turnover and hip, non-spine, and vertebral fracture in alendronate-treated women: the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res* 2004 Aug;19(8):1250-8.

- (233) Delmas PD, Munoz F, Black DM, Cosman F, Boonen S, Watts NB, et al. Effects of yearly zoledronic acid 5 mg on bone turnover markers and relation of PINP with fracture reduction in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2009 Sep;24(9):1544-51.
- (234) Eriksen EF, Halse J. [When should bisphosphonate treatment be discontinued?]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2012 Aug 7;132(14):1630-2.
- (235) Rauch F, Travers R, Glorieux FH. Pamidronate in children with osteogenesis imperfecta: histomorphometric effects of long-term therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 Feb;91(2):511-6.
- (236) Khan AA, Sandor GK, Dore E, Morrison AD, Alsahli M, Amin F, et al. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol* 2009 Mar;36(3):478-90.
- (237) Schilcher J, Michaelsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med* 2011 May 5;364(18):1728-37.
- (238) Zacharin M, Bateman J. Pamidronate treatment of osteogenesis imperfecta--lack of correlation between clinical severity, age at onset of treatment, predicted collagen mutation and treatment response. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002 Feb;15(2):163-74.
- (239) Kruse HP, Kuhlencordt F. On an attempt to treat primary and secondary osteoporosis with human growth hormone. *Horm Metab Res* 1975 Nov;7(6):488-91.
- (240) Vieira NE, Marini JC, Hopkins E, Abrams SA, Yergey AL. Effect of growth hormone treatment on calcium kinetics in patients with osteogenesis imperfecta type III and IV. *Bone* 1999 Oct;25(4):501-5.
- (241) Marini JC, Hopkins E, Glorieux FH, Chrousos GP, Reynolds JC, Gundberg CM, et al. Positive linear growth and bone responses to growth hormone treatment in children with types III and IV osteogenesis imperfecta: high predictive value of the carboxyterminal propeptide of type I procollagen. *J Bone Miner Res* 2003 Feb;18(2):237-43.
- (242) Antoniazzi F, Monti E, Venturi G, Franceschi R, Doro F, Gatti D, et al. GH in combination with bisphosphonate treatment in osteogenesis imperfecta. *Eur J Endocrinol* 2010 Sep;163(3):479-87.

- (243) Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001 May 10;344(19):1434-41.
- (244) Vahle JL, Sato M, Long GG, Young JK, Francis PC, Engelhardt JA, et al. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol* 2002 May;30(3):312-21.
- (245) Kuijpers G, Schneider B, Stadel B, Colman E. Recombinant human parathyroid hormone. Preclinical data on rat osteosarcoma were not dismissed. *BMJ* 2002 May 18;324(7347):1218.
- (246) Bianco P, Gehron RP. Marrow stromal stem cells. *J Clin Invest* 2000 Jun;105(12):1663-8.
- (247) Horwitz EM, Prockop DJ, Gordon PL, Koo WW, Fitzpatrick LA, Neel MD, et al. Clinical responses to bone marrow transplantation in children with severe osteogenesis imperfecta. *Blood* 2001 Mar 1;97(5):1227-31.
- (248) Horwitz EM, Gordon PL, Koo WK, Marx JC, Neel MD, McNall RY, et al. Isolated allogeneic bone marrow-derived mesenchymal cells engraft and stimulate growth in children with osteogenesis imperfecta: Implications for cell therapy of bone. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002 Jun 25;99(13):8932-7.
- (249) Gerson SL. Mesenchymal stem cells: no longer second class marrow citizens. *Nat Med* 1999 Mar;5(3):262-4.
- (250) Marini JC. Osteogenesis imperfecta calls for caution. *Nat Med* 1999 May;5(5):466-7.
- (251) le BK, Gotherstrom C, Ringden O, Hassan M, McMahon R, Horwitz E, et al. Fetal mesenchymal stem-cell engraftment in bone after in utero transplantation in a patient with severe osteogenesis imperfecta. *Transplantation* 2005 Jun 15;79(11):1607-14.
- (252) Panaroni C, Gioia R, Lupi A, Besio R, Goldstein SA, Kreider J, et al. In utero transplantation of adult bone marrow decreases perinatal lethality and rescues the bone

phenotype in the knockin murine model for classical, dominant osteogenesis imperfecta. *Blood* 2009 Jul 9;114(2):459-68.

(253) Wang Q, Marini JC. Antisense oligodeoxynucleotides selectively suppress expression of the mutant alpha 2(I) collagen allele in type IV osteogenesis imperfecta fibroblasts. A molecular approach to therapeutics of dominant negative disorders. *J Clin Invest* 1996 Jan 15;97(2):448-54.

(254) Chamberlain JR, Schwarze U, Wang PR, Hirata RK, Hankenson KD, Pace JM, et al. Gene targeting in stem cells from individuals with osteogenesis imperfecta. *Science* 2004 Feb 20;303(5661):1198-201.

(255) Prockop DJ. Targeting gene therapy for osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 2004 May 27;350(22):2302-4.

(256) Glorieux FH. Experience with bisphosphonates in osteogenesis imperfecta. *Pediatrics* 2007 Mar;119 Suppl 2:S163-S165.