

A. Vissink¹
M. Hoff¹
I. Stolte-Dijkstra²
K.A. Bergman³

Syndromen 16

Osteogenesis imperfecta

Samenvatting

Trefwoorden:

- Syndroom
- Craniofaciaal
- Osteogenesis imperfecta

Uit 'de Kliniek voor Mond-
ziekten, Kaakchirurgie en
Bijzondere Tandheelkunde
van het Academisch Zieken-
huis Groningen, 'de afdeling
Medische Genetica van de
Rijksuniversiteit Groningen
en 'de Beatrix Kinderkliniek
van het Academisch Zieken-
huis Groningen.

Datum van acceptatie:

15 september 1999.

Adres:

Dr. A. Vissink
AZ Groningen
Postbus 30.001
9700 RB Groningen

Osteogenesis imperfecta betreft een groep erfelijke bindweefselziekten die als algemeen kenmerk broosheid van de botten heeft. Veel voorkomende afwijkingen zijn blauwe sclerae, opalescente gebits-elementen, gehoorverlies en afwijkingen van het steun- en bewegingsapparaat. De obliteratie en/of afwijkende vorm van de pulpakamers kunnen interfereren met de tandheelkundige behandeling.

VISSINK A, HOFF M, STOLTE-DIJKSTRA I, BERGMAN KA. Syndromen 16. Osteogenesis imperfecta. Ned Tijdschr Tandheelkd 1999; 106: 454-457.

Inleiding

Osteogenesis imperfecta (OI) betreft een heterogene groep van erfelijke bindweefselziekten die wordt gekarakteriseerd door osteopenie, een verhoogde fractuurincidentie, het achterblijven in lengtegroei en progressieve skeletdeformaties. Veel voorkomende afwijkingen zijn verder een blauw aspect van de sclerae, opalescente gebitselementen, gehoorverlies en hypermobiliteit van de gewrichten. Het fenotype varieert sterk. Sommige patiënten vertonen minimale skeletafwijkingen en krijgen nooit een fractuur terwijl anderen een ernstige deformiteit van het skelet laten zien, frequent botfracturen krijgen of kort na de geboorte overlijden (Gorlin *et al*, 1990; Hall, 1994; Engelbert *et al*, 1997; Marini, 1998).

Bij osteogenesis imperfecta bestaan kwantitatieve en/of kwalitatieve defecten in de synthese van het collageen I. Deze worden in de meeste gevallen veroorzaakt door een mutatie in één van de twee genen voor type I-procollageen op respectievelijk chromosoom 7 (COL1A2-gen) en chromosoom 17 (COL1A1-gen). In alle collageen I bevattende weefsels kunnen hierdoor veranderingen optreden. De incidentie bedraagt ongeveer 1:20.000 geboorten (Schwarz en Tsiopoulos, 1984; Gorlin *et al*, 1990; Hall, 1994; Engelbert *et al*, 1997; Marini, 1998).

vormen van osteogenesis imperfecta worden onderscheiden (tab. 1) (Sillence *et al*, 1979; Gorlin *et al*, 1990; Hall, 1994).

Type I (autosomaal dominante overerving), de mildeste vorm van osteogenesis imperfecta, kenmerkt zich door het blauwe aspect van de sclerae. Het gelaat heeft een driehoekige vorm, de maxilla is vaak hypoplastisch. Er bestaat een geringe tot matige broosheid van de botten. Botfracturen worden vaak gezien, maar ongeveer 10% van de patiënten vertoon nooit fracturen. Ernstige skeletdeformaties doen zich in het algemeen niet voor. Gegeneraliseerde hypermobiliteit van de gewrichten is aanwezig. Hematomen ontstaan gemakkelijk bij ongeveer driekwart van de patiënten (Gorlin *et al*, 1990; Hall, 1994; Engelbert *et al*, 1997; Marini, 1998).

Op basis van de dentitie kunnen drie subgroepen worden onderscheiden (tab. 1) (Schwarz en Tsiopoulos, 1984; Gorlin *et al*, 1990; Hall, 1994). Patiënten binnen groep IA hebben normale gebitselementen. Bij type IB hebben zowel de melk- als de blijvende elementen een opalescent aspect; na eruptie kan ook een amberkleurige of blauwgrijze weerschijn ontstaan (afb. 1a). Röntgenologisch is sprake van obliteratie van de pulpakamer door overmatige afzetting van secundair dentine en fragiele radices (afb. 1b). In type IC lijkt het beeld van de gebitselementen op dat van dentinedysplasie type II (Luder *et al*, 1996; Kurisu en Tabata, 1997; Kalk *et al*, 1998). In geval van dentinedysplasie type II hebben de radices een normale vorm. De pulpakamer en de wortelkanalen van de frontelementen en de premolaren hebben een typisch aspect, namelijk een uitbreiding van de pulpakamer in de richting van de radices (het aspect lijkt op een distel of artisjok). Pulpasten komen vaak voor in deze afwijkend gevormde pulpakamers.

Type II berust meestal op een autosomaal dominante nieuwe mutatie. Autosomaal recessieve overerving is zeldzaam en de meeste herhalingen binnen een familie berusten op gonadaal of somatisch en gonadaal mosaïcisme van één der ouders. Deze laatste wijze van overerving is zeldzaam. De botten zijn extreem broos. Bij de geboorte zijn multipele fracturen aanwezig. Er zijn ernstige deformiteiten van de lange pijpbeenderen, de wervelkolom en de ribben. De mineralisatie van



Afb. 1. Patiënt met osteogenesis imperfecta type I.
a. De blijvende gebitselementen (dentinogenesis imperfecta) vertonen een amberkleurige tot blauwgrijze weerschijn.
b. Röntgenologisch is sprake van obliteratie van de pulpakamer door overmatige afzetting van secundair dentine.



Klinische kenmerken

Op basis van klinische, radiologische en genetische kenmerken kunnen ten minste vier verschillende

Tabel 1. Hoofdkenmerken van osteogenesis imperfecta (geschematiseerd naar Gorlin *et al*, 1990; Hall, 1994; O'Connell en Marini, 1999).

Type	Kenmerken	Erfelijkheid
I	Normale tot iets verminderde lengte Weinig tot geen deformiteit Geringe tot matige botbroosheid Blauwe sclerae Gehoorverlies (50%)	Autosomaal dominant
IA	Normale gebitselementen	
IB	Opalescente gebitselementen (10%)	
IC	Gebitselementen als bij dentine-dysplasie type II (10%)	
II	Intra-uteriene groeiretardatie Sterfte bij of kort na geboorte Zeer ernstige botbroosheid Minimale schedelossificatie Ernstige afwijkingen lange pijpbeenderen, rib en wervelkolom Soms blauwe sclerae	Autosomaal dominant Autosomaal recessief (zeldzaam)
III	Zeer geringe lengte Progressieve deformiteit van lange pijpbeenderen en wervelkolom Matige tot ernstige botbroosheid Variabele kleur sclerae Verminderde levensverwachting Dentinogenesis imperfecta (50%)	Autosomaal dominant Autosomaal recessief (zeldzaam)
IV	Milde tot matige gestoorde lengte Matige tot ernstige botbroosheid Milde tot matige deformiteit Normale sclerae, soms lichtblauw op kinderleeftijd Gehoorverlies (30%)	Autosomaal dominant
IVA	Normale gebitselementen	
IVB	Opalescente gebitselementen Dentinogenesis imperfecta (80%)	



Afb. 2. Patiënt met osteogenesis imperfecta type II.
a. Sterk verminderde mineralisatie van de schedel.



b. Gedeformeerde thorax en multipel fracturen van de extremiteiten en de ribben.

de schedel is verminderd (afb. 2). De schedel is disproporioneel groot ten opzichte van de rest van het lichaam. Patiënten overlijden vaak voor, tijdens of kort na de geboorte (Harten *et al*, 1988; Engelbert *et al*, 1997; Marini, 1998).

Het aspect van de sclerae is variabel, zowel blauwe tot blauw-zwarte sclerae zijn beschreven als normale sclerae (Hall, 1994). Met betrekking tot de gebitselementen is de glazuuraanleg normaal maar de dentinevorming gestoord.

Type III van osteogenesis imperfecta ontstaat in de meeste gevallen door een autosomaal dominante mutatie. Ook is een zeldzame autosomaal recessieve vorm beschreven (De Paepe *et al*, 1997). Osteogenesis imperfecta type III wordt gekenmerkt door een matig tot ernstige osteopenie en het frequent optreden van fracturen. Reeds bij de geboorte bestaan ernstige deformiteiten die progressief zijn tijdens het leven, vooral in de lange pijpbeenderen en wervelkolom (ernstige kyfoskoliose).

Opvallend is ook nu weer het in vergelijking met de rest van het lichaam disproporioneel grote hoofd (afb. 3a). Het gelaat heeft vaak een driehoekige vorm. De sclerae zijn variabel van kleur en kunnen op latere leeftijd lichter worden (Schwartz en Tsipouras, 1984; Gorlin *et al*, 1990; Hall, 1994; Engelbert *et al*, 1997; O'Connell en Marini, 1999). Dentinogenesis imperfecta blijkt vaak voor

te komen evenals een Klasse III-relatie en een kruisbeet (afb. 3b; tab. 2). Kinderen met osteogenesis imperfecta type III hebben bij de geboorte in de regel een normale lichaamslengte en een normaal lichaamsgewicht. Nadien is er sprake van een trage groei uiteindelijk resulterend in een zeer geringe lengte.

Type IV van osteogenesis imperfecta (autosomaal dominant) kenmerkt zich door een matig tot ernstige broosheid van de botten. Er zijn afwijkingen in de lange pijpbeenderen en de wervelkolom. De vorm van het gelaat vertoont veel overeenkomst met type I. Ook de afwijkingen met betrekking tot de dentitie gelijken op die van type I, maar komen vaker voor bij type IV (tab. 2; afb. 4). Evenals bij type III worden bij type IV ook vaak een Klasse III-relatie en een kruisbeet gezien (O'Connell en Marini, 1999). De sclerae hebben meestal een normaal aspect. Hypermobiliteit van de gewrichten komt voor. Patiënten ontwikkelen makkelijk hematomen (Engelbert *et al*, 1997).

Andere symptomen

Naast bovengenoemde afwijkingen worden bij osteogenesis imperfecta doofheid, neurologische complicaties, cardiovasculaire afwijkingen en maligne hyperthermie beschreven. Deze laatste complicatie vraagt

Tabel 2. Incidentie van dentinogenesis imperfecta en oclusietype in patiënten met de ernstiger, levensvatbare vormen van osteogenesis imperfecta (O'Connell en Marini, 1999).

	Type III		Type IV	
	melkdentitie	blijvende dentitie	melkdentitie	blijvende dentitie
<i>Dentinogenesis imperfecta</i>	82%	36%	83%	33%
Geel/bruin	61%	63%	53%	55%
Opalescent/grijs	39%	38%	27%	45%
Niet nader gedefinieerd	0%	0%	20%	0%
Oclusie				
Klasse I		9%		24%
Klasse II		9%		16%
Klasse III		82%		71%
Anterieure open beet		32%		18%
Anterieure kruisbeet		27%		29%
Posterieure open beet		28%		33%
Posterieure kruisbeet		36%		47%

om speciale maatregelen bij anesthesie (Peluso en Cerullo, 1995; Wong *et al*, 1995; Engelbert *et al*, 1997).

- *Doofheid.* Gehoorverlies, zowel conductief als perceptief, komt voor bij osteogenesis imperfecta. Bij type I-patiënten wordt dit vooral na de derde decade gezien. Ook bij type IV is gehoorverlies beschreven (Engelbert *et al*, 1997).

- *Het zenuwstelsel.* Naast neurologische verschijnselen ten gevolge van intracranieële bloedingen en als complicaties van een schedelfractuur worden neurologische verschijnselen bij osteogenesis imperfecta veroorzaakt door compressie van intracranieële structuren ten gevolge van basilaire impressie. Deze complicatie doet zich voornamelijk voor bij patiënten met type III en IVB (Engelbert *et al*, 1997).

- *Cardiovasculaire afwijkingen.* Aorta-insufficiëntie en mitralisinsufficiëntie zijn beschreven bij osteogenesis imperfecta, maar de frequentie is laag (Wong *et al*, 1995).

- *Levensverwachting.* Patiënten met mildere vormen

van osteogenesis imperfecta type I en IV hebben in het algemeen een normale levensverwachting, zij overlijden aan niet aan de ziekte gerelateerde aandoeningen zoals hart- en vaatziekten en maligniteiten. Bij ernstige vormen van osteogenesis imperfecta type III is de levensverwachting beperkt. Respiratoire insufficiëntie met decompensatio cordis bij een ernstige kyfosciose, intracranieële bloedingen bij schedelfracturen en neurologische complicaties bij een basilaire impressie zijn de belangrijkste doodsoor-

zaken. Osteogenesis imperfecta type II is niet met het leven verenigbaar en kinderen overlijden in de perinatale periode (McAllion en Paterson, 1996).

Behandeling

Behandeling van patiënten met osteogenesis imperfecta vindt in multidisciplinair verband plaats. Voor osteogenesis type II

bestaat geen behandeling, de patiënten overlijden in de perinatale periode. Bij de andere vormen van osteogenesis imperfecta is de behandeling gericht op het voorkomen van fracturen. Daarnaast wordt vaak een actief orthopedisch beleid gevoerd dat gericht is op fractuurbehandeling en correctie van ontstane deformiteiten. Bij patiënten met ernstige verkrommingen aan de onderste extremiteiten, pseudoartrosen en multipale fracturen kan correctie met het aanbrengen van intramedullaire fixatie het ontstaan van nieuwe fracturen verkleinen.

Behandeling met een scala aan medicamenten waaronder calcium, fluoride, calcitonine is niet effectief gebleken. Uit twee recente publicaties blijkt dat cyclische handeling met bifosfonaten bij kinderen met een ernstige vorm van osteogenesis imperfecta valt te overwegen. Intraveneuze toediening van pamidronaat leidt tot een verminderde botresorptie, een toename in de botdichtheid en een verminderde fractuurfrequentie. De fractuurgenezing verandert niet (Aström, 1998; Glorieux, 1998).

Voor kinderen en volwassenen met osteogenesis imperfecta is een goede mondhygiëne een eerste vereiste. Uiteraard dient in verband met de fragiliteit van de botten de behandeling van rolstoelgebonden patiënten met de nodige zorg gepaard te gaan. Een centrum voor bijzondere tandheelkunde is hiervoor veelal goed toegerust.

De afwijkende vorm en obliteratie van de pulpakamers kunnen interfereren met de tandheelkundige behandeling. Vroegtijdige behandeling (kronen) kan op latere leeftijd veel problemen voorkomen. Bij kinderen is het zaak glazuurfracturen en dentine-afslijting te voorkomen door de melkelementen te sealen of hierop stalen kronen aan te brengen. Vooral de geel/bruin verkleurde gebitselementen blijken verhoogd slijtage- en breukgevoelig te zijn. Ook blijkt het, ondanks het feit dat de opbouw van de harde tandweefsels afwijkend is, in veel gevallen mogelijk adhesieve tandheelkundige technieken met succes toe te passen (O'Connell en Marini, 1999). Bij jonge volwassenen en volwassenen met osteogenesis imperfecta kan verfraaiing van de frontelementen door middel van veneers of kronen excessieve afslijting en glazuurbreuk voorkómen. Op (pre)molaren kunnen composiet

Afb. 3. Patiënt met osteogenesis imperfecta type III.
a. Het gelaat heeft een driehoekige vorm en het hoofd is disproportioneel groot in vergelijking tot de rest van het lichaam.
b. De dentitie vertoont dentinogenesis imperfecta. Tevens bleek er sprake te zijn van een kruisbeet in de zijdelingse delen.





of kronen worden aangebracht. Ten slotte kan, alhoewel vaak gecompliceerd, zo nodig orthognatische correctie van het maxillofaciale skelet worden verricht (Ormiston en Tideman, 1995).

Slotopmerking

Osteogenesis imperfecta is een ziektebeeld dat de tandarts algemeen-practicus zelden of nooit in zijn praktijk zal tegenkomen. Tandheelkundige behandeling is in principe in de algemene praktijk goed mogelijk, maar zal, zeker bij de ernstige gevallen van osteogenesis imperfecta, vaak binnen een centrum voor bijzondere tandheelkunde plaatsvinden. Bij cardiale afwijkingen is endocarditisprofylaxe volgens de richtlijnen van de Nederlandse Hartstichting geïndiceerd. Bij ingrepen onder narcose moet rekening gehouden worden dat bij patiënten met osteogenesis imperfecta zich maligne hyperthermie kan voordoen. Daarnaast verdient fractuurpreventie extra aandacht.

Literatuur

- ASTRÖM E, SÖDERHÄLL S. Beneficial effect of bisphosphonate during five years of treatment of severe osteogenesis imperfecta. *Acta Paediatr* 1998; 87: 64-68.
- ENGELBERT RHH, BRESLAU-SIDERIUS L, GOOSKENS RHJM. Osteogenesis imperfecta op de kinderleeftijd; meer dan alleen verhoogde fractuurincidentie. *Tijdschr Kindergeneesk* 1997; 65: 244-250.
- GLORIEUX FH, BISHOP NJ, PLOTKIN H, CHABOT G, LANONE G, TRAVERS R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 1998; 339: 947-952.

- GORLIN RJ, COHEN M, LEVIN LS. *Syndromes of the head and neck*. Third edition. New York: Oxford University Press, 1990: 155-166.
- HALL RK. *Pediatric orofacial medicine and pathology*. London: Chapman Hall Medical, 1994.
- VAN DER HARTEN H, BRONS JT, DIJKSTRA PF, ET AL. Perinatal lethal osteogenesis imperfecta. Radiologic and pathologic evaluation of seven prenatally diagnosed cases. *Pediatr Pathol* 1988; 8: 233-252.
- KALK WWI, BATENBURG RHK, VISSINK A. Dentin dysplasia type I. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 86: 175-178.
- KURISU K, TABATA MJ. Human genes for dental anomalies. *Oral Dis* 1997; 3: 223-228.
- LUDER HU, VAN WAES H, RAGHUNATH M, STEINMANN B. Mild dental findings associated with severe osteogenesis imperfecta due to a point mutation in the alpha 2(I)collagen gene demonstrate different expression of the genetic defect in bone and teeth. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1996; 16: 156-163.
- McALLON SJ, PATERSON CR. Causes of death in osteogenesis imperfecta. *J Clin Pathol* 1996; 49: 627-630.
- MARINI JC. Osteogenesis imperfecta- managing brittle bones. *N Engl J Med* 1998; 339: 986-987.
- O'CONNELL AC, MARINI JC. Evaluation of oral problems in an osteogenesis imperfecta population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 87: 189-196.
- ORMISTON IW, TIDEMAN H. Orthognathic surgery in osteogenesis imperfecta: a case report with management considerations. *J Craniomaxillofac Surg* 1995; 23: 261-265.
- DE PAEPE A, NUYTINCX L, RAES M, FRYNS JP. Homozygosity by descent for a COL1A2 mutation in two sibs with severe osteogenesis imperfecta and mild clinical expression in the heterozygotes. *Hum Genet* 1997; 99: 478-483.
- PELUSO A, CERULLO M. Malignant hyperthermia susceptibility in patients with osteogenesis imperfecta. *Paediatr Anaesth* 1995; 5: 398-399.
- SCHWARTZ S, TSIPOURAS P. Oral findings in osteogenesis imperfecta. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984; 57: 161-167.
- SILENCE DO, SENN A, DANKS DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J med Genet* 1979; 16: 101-116.
- WONG RS, FOLLIS FM, SHIVELY BK, WERNLY JA. Osteogenesis imperfecta and cardiovascular diseases. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 1439-43.

Afb. 4. Patiënt met osteogenesis imperfecta type IV.
a. De gebitselementen hebben een opalescente aspect met een amberkleurige weerschijn (dentinogenesis imperfecta).
b. De pulpakamers van de blijvende incisieven zijn geobliteerd.
c. Ook de pulpakamers van de nog in ontwikkeling zijnde gebitselementen zijn reeds geobliteerd.

Syndromes 16. Osteogenesis imperfecta

Osteogenesis imperfecta consists of a group of hereditary connective tissue diseases with fragility of the bone as a general feature. Frequently occurring other characteristics are blue sclerae, opalescent teeth, hearing loss, disorders of the skeleton, and hyperextensibility of the joints. Obliteration and the unusual shape of the pulp chambers may interfere with dental treatment.

Summary

Key words:

- Syndrome
- Craniofacial
- Osteogenesis imperfecta